

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 412**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016 PCT/US2016/016619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16126975**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016 E 16706095 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3253743**

54 Título: **Proceso de síntesis para la preparación de derivados del ácido 2-furoico**

30 Prioridad:

05.02.2015 US 201562112519 P

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

14.02.2020

73 Titular/es:

**DERMIRA, INC. (100.0%)
275 Middlefield Road, Suite 150
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**SHAW, ANTHONY, ADRIAN;
KHUMTAVEEPORN, KANJAI y
KRASIK, PAVEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 742 412 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 síntesis para la preparación de derivados del ácido 2-furoico

5 **Antecedentes****Campo técnico**

10 Esta divulgación se relaciona generalmente con un proceso de síntesis para preparar derivados del ácido 2-furoico con rendimientos y escalabilidad mejorados.

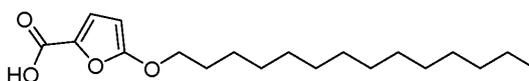
Antecedentes

15 La síntesis de ácidos grasos comienza con la carboxilación de acetil CoA a malonil CoA. Esta reacción irreversible es la etapa comprometida en la síntesis de ácidos grasos. La síntesis de malonil CoA es catalizada por la acetil CoA carboxilasa (ACC) (Ver, Brownsey, RW et al., "Regulation of acetyl-CoA carboxylase", Biochem Soc. Trans. (2006) 34: 223-227).

20 La inhibición de ACC puede ser efectiva para disminuir la síntesis de ácidos grasos. Se ha encontrado que los tioésteres de acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga (16-20 carbonos) son potentes inhibidores fisiológicos del producto final de la ACC de mamíferos.

25 Ciertos derivados del ácido 2-furoico, incluidos los sustituidos con alcóxidos de cadena larga (C₁₂₋₂₀) son miméticos de ácidos grasos. Se pueden convertir intracelularmente en sus tioésteres de acil-CoA, inhibiendo así la actividad de la ACC con un mecanismo similar a los tioésteres de acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga. Ver, McCune, SA y col., J. Biol. Chem (1979), vol. 254, núm. 20. págs. 10095-10101.

30 El TOFA (ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furoico) es un compuesto hipolipidémico conocido que tiene la siguiente estructura:



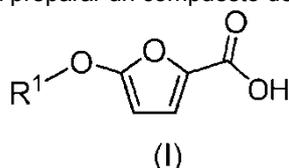
35 Se ha demostrado que el TOFA reduce los niveles de triglicéridos en plasma tanto en ratas como en monos. Ver, por ejemplo, Parker, RA et al., J. Med. Chem (1977), vol. 20, págs. 781-791. También se sabe que inhibe la síntesis hepática de ácidos grasos. Ver, por ejemplo, Ribereau-Gayon, G., FEBS Lett. (1976), vol. 62, núm. 309-312; Panek, E. et al., Lipids (1977), vol. 12, págs. 814-818; Kariya, T. y col., Biochem. Biophys Res. Commun. (1978), vol. 80, págs. 1022-1024; y Harris, RA et al., Hormones and Energy Metabolism (Klachko, DM et al., eds.), vol. III, págs. 17-42. Se sabe que el TOFA inhibe los trastornos de las glándulas sebáceas al disminuir la producción de sebo. Ver, por ejemplo, la Patente publicada de EE. UU. n.º 2010/0204317 y la patente alemana n.º 40 33 563.

40 El TOFA tiene poca biodisponibilidad a través de la piel. Por otro lado, se ha encontrado que ciertos profármacos del TOFA son particularmente efectivos contra varios trastornos dermatológicos que incluyen acné vulgar, acné conglobata, coracné, rosácea, rosácea de tipo rinfoma, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de la glándula sebácea, disfunción de la glándula meibomiana de rosácea facial, alopecia mitogénica y piel grasa. Ver Patente de EE. UU. n.º 8.884.034, a nombre de Dermira (Canada) Inc.

50 Como agente farmacéutico activo y un precursor importante de otros agentes farmacéuticos, el TOFA está disponible en el mercado en cantidades a escala de gramo (por ejemplo, Cedarlane Laboratories Inc.) y se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito en Parker RA et al. (*supra*). Sin embargo, los procedimientos conocidos no escalan bien y solo pueden producir TOFA con bajos rendimientos. Por lo tanto, existe la necesidad de modificar el enfoque de síntesis para producir TOFA y derivados del ácido 2-furoico relacionados con rendimientos y escalabilidad mejorados.

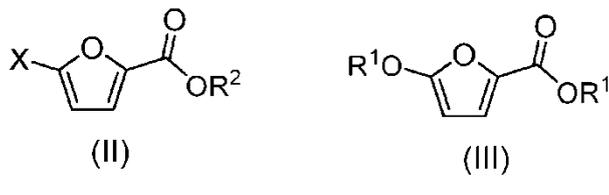
Breve resumen

55 Una realización proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)



comprendiendo:

convertir un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto intermedio de Fórmula (III):



y

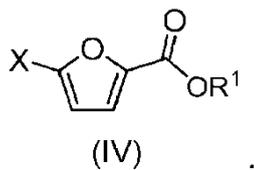
5

5 saponificar el compuesto intermedio de Fórmula (III) para formar el compuesto de Fórmula (I), en donde, R¹ es alquilo C₁₋₂₄, arilo C₆₋₁₈, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo que tiene un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros comprendiendo átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y al menos un anillo aromático, heteroarilalquilo, heterociclilo que tiene un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o heterociclilalquilo; R² es alquilo C₁₋₄; y X es halo.

10

15 En una realización adicional, la conversión del compuesto de Fórmula (II) en el intermedio de Fórmula (III) comprende:

transesterificar el compuesto de Fórmula (II) con R¹-OH para formar un compuesto intermedio de Fórmula (IV):

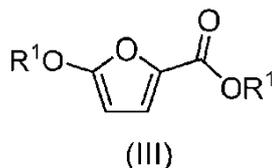


20

y

convertir el compuesto intermedio de Fórmula (IV) en el compuesto intermedio de Fórmula (III) en presencia de R¹-OH y una base.

25 Otra realización más proporciona una composición comprendiendo un compuesto de Fórmula (III) y una base, que tiene un ácido conjugado que tiene un valor de pKa de al menos 15, en el que el compuesto de Fórmula (III) es:



30 en donde, R¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

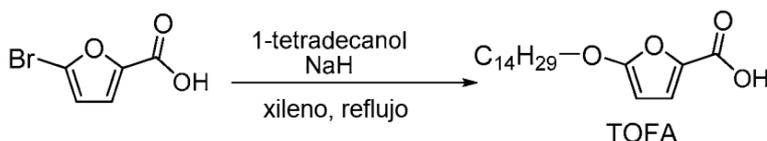
Descripción detallada

35 En el presente documento se describe un proceso para preparar TOFA y derivados del ácido 2-furoico relacionados con rendimientos mejorados (por ejemplo, >70 %) a temperaturas más bajas en comparación con la síntesis convencional de TOFA. También se describe una composición comprendiendo una reacción intermedia y una base.

Síntesis de TOFA convencional

40

El TOFA se prepara convencionalmente por reacción de ácido 5-bromo-2-furoico con 1-tetradecanol (C₁₄H₂₉OH) bajo una condición básica, que se muestra en el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción conocido

5 Más específicamente, el procedimiento convencional implicaba la preparación de 2,5 equivalentes de tetradecóxido de sodio tratando 1-tetradecanol con hidruro de sodio en aceite y calentando en xilenos a reflujo (alrededor de 130-140 °C). A esta mezcla se le añadió un equivalente de ácido 5-bromo-2-furoico y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 42 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con éter dietílico y se neutralizó con ácido acético al 10 %.

10 La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el éter dietílico por destilación y enfriar la solución de xileno, el precipitado se recogió y se recrystalizó en 2-butanona para proporcionar TOFA con un rendimiento del 46 %. Ver también Parker RA et al. (*supra*).

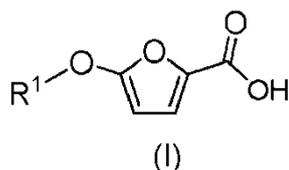
El enfoque de síntesis conocido requiere altas temperaturas y produce TOFA con rendimientos inferiores al 50 %, cuyo bajo rendimiento no se puede mantener al escalar.

15

Síntesis de derivados del ácido 2-furoico

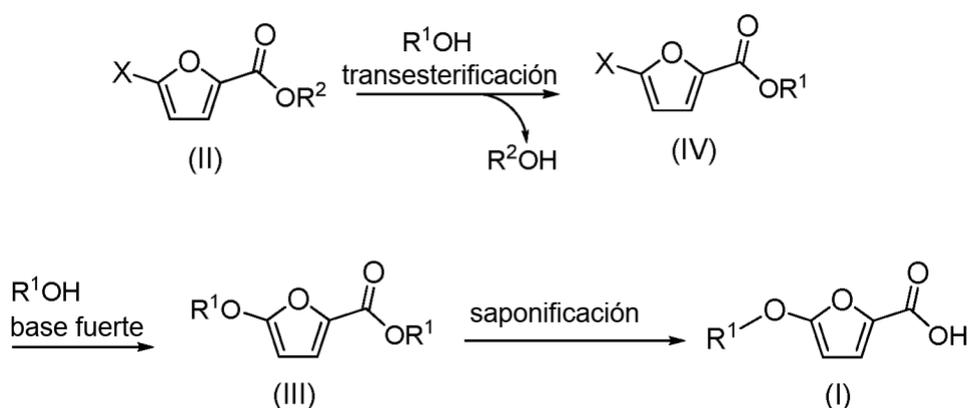
De acuerdo con una realización de la presente descripción, se puede preparar un derivado de ácido 2-furoico de Fórmula (I) a baja temperatura (<80 °C) con alto rendimiento global (por ejemplo, aproximadamente 85 %)

20



Como se muestra en el Esquema de reacción general, el proceso comienza con un reactivo de éster de ácido 2-furoico de Fórmula (II) y genera un intermedio de éster alquílico de ácido 2-furoico alcoxi sustituido simétricamente de Fórmula (III). El intermedio de Fórmula (III) se saponifica luego a un derivado de ácido 2-furoico de Fórmula (I). La generación del intermedio de Fórmula (III) puede implicar una etapa de transesterificación para producir un intermedio de Fórmula (IV).

25

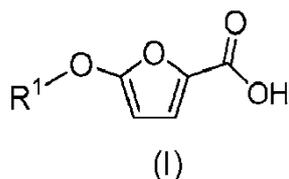
Esquema de reacción general

30

Ventajosamente, los intermedios de Fórmulas (III) y (IV) no necesitan aislarse antes de continuar con las siguientes etapas. Todo el proceso puede continuar con un rendimiento mucho mayor a pesar de tener dos etapas adicionales en comparación con el esquema de reacción conocido.

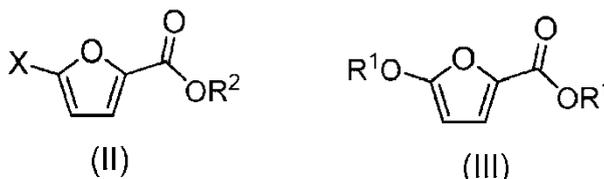
35

Por lo tanto, una realización proporciona un proceso de síntesis para preparar derivados del ácido 2-furoico representados por la Fórmula (I)



comprendiendo:

5 convertir un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto intermedio de Fórmula (III):



y

10

saponificar el compuesto intermedio de Fórmula (III), en donde,

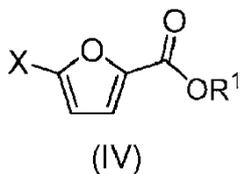
15

R¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;
R² es alquilo C₁₋₄; y
X es halo.

De esta realización, la conversión del compuesto de Fórmula (II) en el compuesto intermedio de Fórmula (III) comprende:

20

transesterificar el compuesto de Fórmula (II) con R¹-OH para formar un compuesto de Fórmula (IV)



25 y

convertir el compuesto de Fórmula (IV) en el compuesto intermedio de Fórmula (III) en presencia de R¹-OH y una base.

30 El material de partida, es decir, un compuesto de éster de ácido 2-furoico sustituido con halo de Fórmula (II) puede estar disponible en el mercado o prepararse por métodos conocidos en la técnica.

En ciertas realizaciones, el material de partida sufre una transesterificación con R¹-OH con eliminación simultánea de un subproducto de reacción, es decir, R²-OH.

35

En una realización, la eliminación de R²-OH se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente aromático a reflujo (por ejemplo, tolueno o benceno). A medida que el subproducto alcohol (R²-OH) se elimina simultáneamente, la transesterificación puede proceder con un rendimiento del 100 % para formar el intermedio de Fórmula (IV).

40

Los ácidos de Lewis adecuados incluyen alcóxidos de metales de transición. En una realización preferida, el ácido de Lewis es tetraisopropóxido de titanio.

45 El intermedio de Fórmula (IV) puede proceder, sin purificación, directamente a una reacción de sustitución con un alcóxido R¹O⁻ para proporcionar el intermedio de éster de ácido alcoxi 2-furoico de Fórmula (III). El alcóxido R¹O⁻ puede añadirse combinando primero R¹-OH con una base. Alternativa y preferiblemente, el alcóxido R¹O⁻ puede formarse *in situ* añadiendo una base a una cantidad en exceso de R¹-OH de la etapa de transesterificación. En particular, la transesterificación puede llevarse a cabo utilizando un poco más de 2 equivalentes (por ejemplo, 2,5

eq) de R¹-OH, dejando así aproximadamente 1,5 eq de R¹-OH sin reaccionar para formar el alcóxido R¹O⁻.

En diversas realizaciones, la base es una base fuerte cuyo ácido conjugado tiene un pKa de al menos 15. Las bases adecuadas incluyen alcóxidos metálicos, hidruros metálicos y similares. En realizaciones específicas, la base puede ser *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de sodio, *t*-pentóxido de potasio, o *t*-pentóxido de sodio. En una realización preferida, la base es *t*-butóxido de potasio.

Ventajosamente, al comenzar la reacción con un éster de ácido 2-furoico (en oposición al ácido 2-furoico), la formación del intermedio de éster de ácido alcoxi 2-furoico se puede llevar a cabo rápidamente a baja temperatura (por ejemplo, por debajo de 60 °C o incluso por debajo de 50 °C).

En diversas realizaciones, el intermedio de éster de ácido alcoxi 2-furoico de Fórmula (III), sin estar aislado o purificado, se somete a una etapa de saponificación (o hidrólisis) para convertirse en el derivado de ácido 2-furoico de Fórmula (I) en presencia de una base. Habitualmente, se prefiere una base (por ejemplo, un hidróxido metálico) combinada con un alcohol. En una realización específica, la base es hidróxido de potasio combinado con metanol.

La etapa de saponificación se puede llevar a cabo a baja temperatura, es decir, por debajo de 50 °C. Preferiblemente, la temperatura está en un rango de 30-35 °C.

En las realizaciones anteriores, R¹ puede ser preferiblemente alquilo C₁₀₋₂₀. En una realización particularmente preferida, R¹ es -C₁₄H₂₉.

En otra realización específica, R² es metilo.

En otras realizaciones más, X es Br o Cl. En una realización preferida, X es Br.

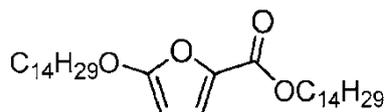
En una realización preferida, el compuesto de Fórmula (I) preparado es ácido 5-tetradeciloxi-2-furoico (TOFA).

Otra realización proporciona una composición de un compuesto de Fórmula (III) y una base.

En ciertas realizaciones, la base puede ser una base fuerte cuyo ácido conjugado tiene un pKa de al menos 15. Las bases adecuadas incluyen alcóxidos metálicos, hidruros metálicos y similares. En realizaciones específicas, la base puede ser *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de sodio, *t*-pentóxido de potasio, o *t*-pentóxido de sodio.

En una realización preferida, la base es *t*-butóxido de potasio.

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula (III) es



Definiciones

Ciertos grupos químicos nombrados en el presente documento pueden estar precedidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito.

Además de lo anterior, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxil" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Trifluorometil" se refiere al radical -CF₃.

5 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a veinticuatro átomos de carbono (alquilo C₁₋₂₄). Los alquilos de cadena larga incluyen, por ejemplo, de diez a veinte átomos de carbono (alquilo C₁₀₋₂₀), o de diez a quince átomos de carbono (alquilo C₁₀₋₁₅). Los alquilos de cadena corta incluyen, por ejemplo, de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁₋₈), o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁₋₆), o de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C₁₋₄). El radical alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -S(O)_iOR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -S(O)_pR¹⁶ (donde *p* es 0 a 2), y -S(O)_iN(R¹⁴)₂ (donde *t* es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Alcóxido" se refiere a un radical de -O-alquilo, en el que el alquilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos de alcóxidos incluyen metóxido, etóxido, propóxido (por ejemplo, isopropóxido), butóxido (por ejemplo, *t*-butóxido), pentóxido (por ejemplo, *t*-pentóxido) y similares. Un alcóxido de metal puede ser una base fuerte, incluyendo, por ejemplo, de *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, *t*-pentóxido de sodio, o *t*-pentóxido de potasio. Un alcóxido de metal de transición puede ser un ácido de Lewis, que incluye, por ejemplo, tetraisopropóxido de titanio.

30 "Alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación C=C, que tiene de uno a veinticuatro, o de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo (vinilo), alilo, butenilo, pentenilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -S(O)_iOR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -S(O)_pR¹⁶ (donde *p* es 0 a 2), y -S(O)_iN(R¹⁴)₂ (donde *t* es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

40 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -S(O)_iOR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -S(O)_pR¹⁶ (donde *p* es 0 a 2) y -S(O)_iN(R¹⁴)₂ (donde *t* es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

55 "Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo comprendiendo hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puente. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a, radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenafileno, acentanerileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenileno, fenantreno, pleiadena, pireno y trifenileno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (como en "aralquilo") incluye radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -R¹⁵-N=C(OR¹⁴)R¹⁴, -R¹⁵-S(O)_iOR¹⁶ (donde *t* es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁶ (donde

p es 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena alquileno del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena alquileno. La parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puente, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, $R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (donde p es 0 a 2), $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilo como se ha definido anteriormente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (donde p es 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido a la cadena de alquileno en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heterociclilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros comprendiendo átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo [b] [1,4] dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pOR^{16}$ (donde p es 0 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (donde p es 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

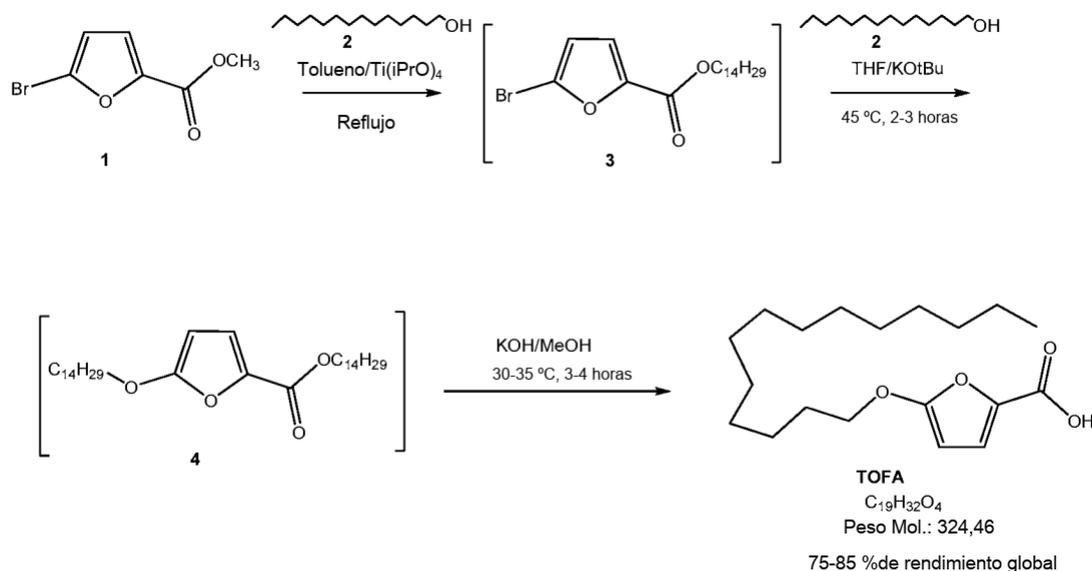
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_i$ donde R_b es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte de la cadena alqueno del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena alqueno.

"Saponificación" se refiere a un proceso de hidrolización de un éster en presencia de una base. Habitualmente, la base puede ser un hidróxido metálico. El disolvente puede ser agua o preferiblemente un alcohol. Cuando hay un hidróxido metálico (por ejemplo, hidróxido de potasio) y un alcohol (por ejemplo, metanol), el proceso de saponificación se puede llevar a cabo a una temperatura inferior a 50 °C, o preferiblemente en el rango de 25 °C-40 °C, o más preferiblemente, en el intervalo de 30-35 °C.

40

Ejemplo 1

SÍNTESIS A ESCALA DE TOFA

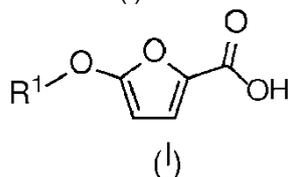


45

- 5 El TOFA se preparó de acuerdo con la ruta sintética anterior. Más específicamente, el éster metílico del ácido 5-bromo-2-furoico (**1**) primero se sometió a transesterificación con 1-tetradecanol (**2**) (aproximadamente 1 eq) en presencia de tetraisopropóxido de titanio en tolueno a reflujo con eliminación del metanol formado para proporcionar el éster de tetradecilo del ácido 5-bromofuroico (**3**). Posteriormente, se añadió THF, y el producto de transesterificación (**3**) se trató con tetradecóxido (es decir, sal de potasio de tetradecanol **2**), que se preparó combinando *t*-butóxido de potasio o *t*-pentóxido de potasio con tetradecanol.
- 10 Alternativamente, se puede usar una cantidad en exceso de 1-tetradecanol (por ejemplo, 2,5 eq) en la etapa de transesterificación, dejando aproximadamente 1,5 eq de tetradecanol sin reaccionar después de la transesterificación. Posteriormente, el tetradecóxido de potasio se puede formar *in situ* mediante la adición de *t*-butóxido de potasio o *t*-pentóxido de potasio a la mezcla de reacción que contiene el exceso de tetradecanol.
- 15 Aunque también se puede usar *t*-butóxido de sodio, se observó que el *t*-butóxido de potasio era más soluble en THF. La reacción se llevó a cabo rápidamente a una temperatura baja de 45 °C para producir ésteres mixtos de TOFA, incluyendo predominantemente tetradecil éster de TOFA (**4**) y aproximadamente el 5-10 % de *t*-butil éster de TOFA (no mostrado).
- 20 Posteriormente, los ésteres mixtos se saponificaron mediante tratamiento con KOH metanólico durante 3-4 horas a baja temperatura de 30-35 °C para producir TOFA con un rendimiento global de aproximadamente el 75-85 %.
- 25 Ventajosamente, los intermedios (**3**) y (**4**) podrían proceder a la siguiente etapa respectiva sin aislarse. El proceso anterior produjo reproduciblemente mayores rendimientos que el proceso convencional a pesar de tener dos etapas adicionales. Además, el proceso podría llevarse a escala de kilogramo (por ejemplo, 27 kg o 48 kg) con altos rendimientos constantes.

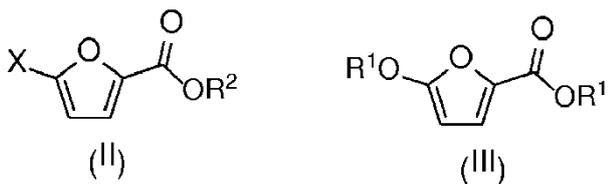
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)



5 que comprende:

convertir un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto intermedio de Fórmula (III):

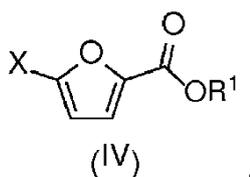


10 y
saponificar el compuesto intermedio de Fórmula (III) para formar el compuesto de Fórmula (I),
en el que,

15 R¹ es alquilo C₁₋₂₄, arilo C₆₋₁₈, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo que tiene un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y al menos un anillo aromático, heteroarilalquilo, heterociclilo que tiene un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o heterocicilalquilo;
20 R² es alquilo C₁₋₄; y
X es halo.

25 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la conversión del compuesto de Fórmula (II) en el intermedio de Fórmula (III) comprende:

transesterificar el compuesto de Fórmula (II) con R¹-OH para formar un compuesto intermedio de Fórmula (IV)



30 y
convertir el compuesto intermedio de Fórmula (IV) en el compuesto intermedio de Fórmula (III) en presencia de R¹-OH y una base.

35 3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R¹ es alquilo C₁₀₋₂₀.

4. El proceso de la reivindicación 3 en la que R¹ es -C₁₄H₂₉.

40 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R² es metilo.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que X es Br o Cl.

45 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6 en el que la base se caracteriza por tener un ácido conjugado que tiene un pKa de al menos 15.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, que comprende además eliminar R²-OH producido durante la transesterificación del compuesto de Fórmula (II).

9. El proceso de la reivindicación 8, en el que la eliminación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el ácido de Lewis es tetraisopropóxido de titanio.

5 11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en el que la transesterificación del compuesto de Fórmula (II) se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 120 °C.

10 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en el que la conversión del compuesto intermedio de Fórmula (IV) en el compuesto intermedio de Fórmula (III) se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 60 °C.

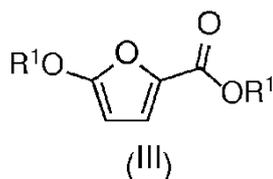
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en el que la saponificación del compuesto intermedio de Fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de una base a una temperatura por debajo de 50 °C.

15 14. El proceso de la reivindicación 13, en el que la base es un hidróxido metálico combinado con un alcohol.

15. El proceso de la reivindicación 14 en el que la base es hidróxido de potasio combinado con metanol.

20 16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 en el que el compuesto de Fórmula (I) es ácido 5-tetradeciloxi-2-furoico.

17. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (III) y una base, en donde la base tiene un ácido conjugado que tiene un valor de pKa de al menos 15, en donde el compuesto de Fórmula (III) es:



25 en donde, R¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

30 18. La composición de la reivindicación 17 en la que R¹ es alquilo C₁₀₋₂₀.

19. La composición de la reivindicación 18 en la que R¹ es -C₁₄H₂₉.

35 20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 17-19 en la que la base es alcóxido metálico o hidróxido metálico.