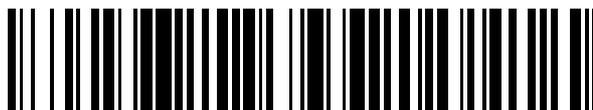


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 952**

51 Int. Cl.:  
**C07D 265/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08708139 .4**  
96 Fecha de presentación: **24.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2125759**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BETAMIMÉTICOS.**

30 Prioridad:  
**25.01.2007 EP 07101130**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.12.2011**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:  
**RODRIGUEZ DEHLI, Juan M.;  
HAGENKOETTER, Robert;  
SCHUL, Michael y  
STANGE, Christian**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

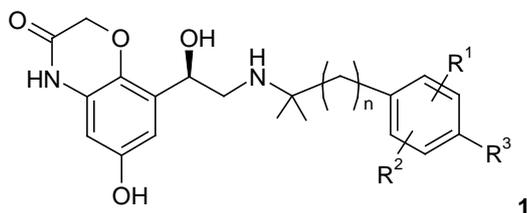
**ES 2 370 952 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para la preparación de betamiméticos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de betamiméticos de Fórmula 1,



**1**

en la cual

n significa 1 o 2;

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, OH, halógeno, O-alquilo-C<sub>1-4</sub>, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COOH, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COO-alquilo-C<sub>1-4</sub>.

10

**15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los betamiméticos (sustancias β-adrenérgicas) se conocen del estado de la técnica. A modo de ejemplo, se hace remisión en este sentido a la revelación del documento US 4.460.581, que propone betamiméticos para la terapia de las más diversas enfermedades.

20

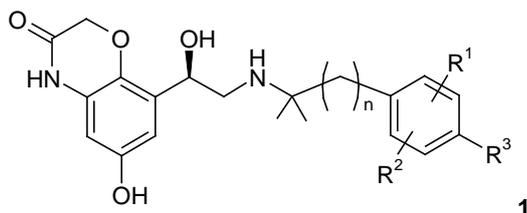
El documento WO2005/111005 se considera como estado de la técnica conocido más próximo.

Es por ello misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de betamiméticos.

25

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula 1,



**1**

en la cual

n significa 1 ó 2;

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;

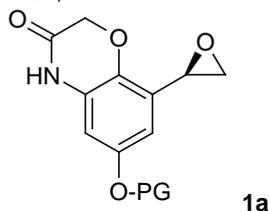
R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, OH, halógeno, O-alquilo-C<sub>1-4</sub>, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COOH, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COO-alquilo-C<sub>1-4</sub>.

30

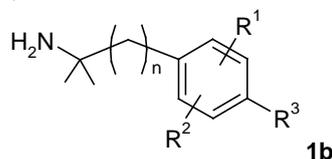
35

caracterizado porque un compuesto de Fórmula 1a,



**1a**

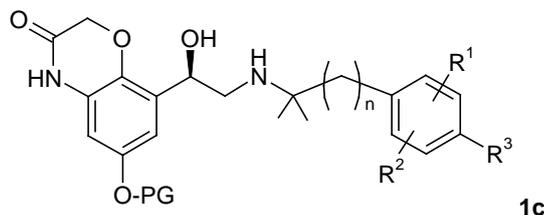
en donde PG representa un grupo protector, se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 1b,



**1b**

40

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $n$  tienen el significado mencionado anteriormente, en un disolvente orgánico, para formar un compuesto de Fórmula **1c**,



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  y PG tienen el significado mencionado anteriormente y a partir de este se obtiene el compuesto de Fórmula **1** mediante la separación del grupo protector PG.

Se prefiere el procedimiento anterior para la preparación de los compuestos de Fórmula **1**, en donde

$n$  significa 1 ó 2;  
 $R^1$  significa hidrógeno, halógeno o alquilo- $C_{1-4}$ ;  
 $R^2$  significa hidrógeno, halógeno o alquilo- $C_{1-4}$ ;  
 $R^3$  significa hidrógeno, alquilo- $C_{1-4}$ , OH, halógeno, O-alquilo- $C_{1-4}$ , O-alquilen- $C_{1-4}$ -COOH u O-alquilen- $C_{1-4}$ -COO-alquilo- $C_{1-4}$ .

Se prefiere el procedimiento anterior para la preparación de los compuestos de Fórmula **1**, en donde

$n$  significa 1 ó 2;  
 $R^1$  significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;  
 $R^2$  significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;  
 $R^3$  significa hidrógeno, alquilo- $C_{1-4}$ , OH, flúor, cloro, bromo, O-alquilo- $C_{1-4}$ , O-alquilen- $C_{1-4}$ -COOH, O-alquilen- $C_{1-4}$ -COO-alquilo- $C_{1-4}$ .

Se prefiere el procedimiento anterior para la preparación de los compuestos de Fórmula **1**, en donde

$n$  significa 1 ó 2;  
 $R^1$  significa hidrógeno, metilo o etilo;  
 $R^2$  significa hidrógeno, metilo o etilo;  
 $R^3$  significa hidrógeno, metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, O- $CH_2$ -COOH, O- $CH_2$ -COO-metilo u O- $CH_2$ -COO-etilo.

Se prefiere el procedimiento anterior para la preparación de los compuestos de Fórmula **1**, en donde

$n$  significa 1 ó 2;  
 $R^1$  significa hidrógeno o metilo;  
 $R^2$  significa hidrógeno o metilo;  
 $R^3$  significa metilo, OH, metoxi, O- $CH_2$ -COOH o O- $CH_2$ -COO-etilo.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, un compuesto de Fórmula **1a** reacciona en tolueno con un compuesto de Fórmula **1b**. El compuesto de la Fórmula **1b** puede estar presente, en este caso, como base. Para ello, se extrae la correspondiente sal (por ejemplo, hidrocloreuro) con un exceso de una base fuerte (lejía de sosa, lejía de potasa, etc.) en un disolvente orgánico, con preferencia tolueno.

En relación con el compuesto **1a** empleado, se utilizaron preferentemente de acuerdo con la invención, al menos cantidades estequiométricas del compuesto **1b**. Eventualmente, el compuesto **1b** también se puede utilizar en exceso, por ejemplo, de hasta 3 equivalentes, preferentemente de hasta 2,5 equivalentes, se prefiere especialmente de aproximadamente 1 a 2, eventualmente de 1 a 1,5 equivalentes, en relación con el compuesto **1a** utilizado.

La reacción tiene lugar preferentemente a temperatura elevada, preferentemente a una temperatura de más de 40°C, especialmente preferida una temperatura superior a 50°C. Preferentemente, la mezcla de la reacción se calienta hasta la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

A esta temperatura, la reacción se lleva a cabo entonces en un período de 3 a 9 horas, con preferencia 4-7, con preferencia de aproximadamente 6 horas.

Después de terminada la reacción, se añade acetato de metilo y se filtra la solución resultante. El material filtrado se calienta hasta 50 °C y se acidifica preferentemente con un ácido mineral, en particular con ácido clorhídrico y después de un periodo desde aproximadamente 10 minutos hasta 12 horas, preferentemente 20 minutos hasta 6 horas, especialmente preferido desde 30 minutos hasta 3 horas, el producto se separa por filtración. Al añadir ácido, se puede inocular con cristales del compuesto **1c**, por ejemplo, después de la adición de aprox. 5% del ácido que se emplea.

La separación del grupo protector PG del compuesto de la fórmula **1c**, tiene lugar preferentemente mediante la hidrogenación en un disolvente adecuado. Como disolventes adecuados, se toman en consideración los disolventes orgánicos, preferentemente disolventes orgánicos polares, los disolventes especialmente preferidos se escogen

entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, distintos ésteres-C<sub>3-8</sub>- y alcoholes-C<sub>1-8</sub>. De acuerdo con la invención, se prefieren para el uso como disolventes el tetrahidrofurano, el etanol y el metanol, correspondiéndole una especial importancia al etanol y al metanol.

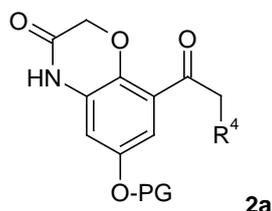
5 Para la hidrogenación se prefiere utilizar en el procedimiento de acuerdo con la invención, catalizadores en presencia de hidrógeno. Los catalizadores preferidos son catalizadores de metales de transición adecuados, preferentemente catalizadores de metales de transición heterogéneos, se prefieren especialmente los catalizadores que contienen paladio, especialmente una mezcla de paladio-carbono.

10 La hidrogenación tiene lugar preferentemente en presencia de un exceso de hidrógeno. Este se prepara de acuerdo con la invención, mediante una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bar, preferentemente entre 2 y 7 bar, especialmente preferida entre 2,5 y 4,5 bar.

15 Con preferencia, la hidrogenación se realiza a 60 °C. Después de que finalice la reacción, el catalizador se retira preferentemente por filtración.

Luego se diluye la solución con alcohol isopropílico (IPA) y se recrystaliza el producto. En este caso, se concentra con preferencia la solución parcialmente y el producto se cristaliza por enfriamiento de la solución.

20 Se prefiere de acuerdo con la invención un procedimiento en el cual el compuesto de Fórmula 1a se prepara mediante la reacción de un compuesto de Fórmula 2a,



25 en donde PG tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R<sup>4</sup> significa halógeno, preferentemente bromo o cloro.

30 En el procedimiento de acuerdo con la invención, un compuesto de Fórmula 2a reacciona en un disolvente adecuado, con cloruro de (-)-DIP (diisopinocaneilcloroborano). Como disolvente adecuado se toman en consideración preferentemente los disolventes orgánicos. Los disolventes preferidos se escogen entre el grupo compuesto por éter dietílico, *terc*-butil-metiléter, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, tolueno y dioxano. Se prefieren especialmente de acuerdo con la invención, como disolventes para uso el *terc*-butil-metiléter, el tetrahidrofurano y el dioxano, teniendo especial importancia el dioxano y el tetrahidrofurano.

35 El cloruro de (-)-DIP se puede emplear en forma pura o en forma de solución, preferentemente en un disolvente inerte, orgánico, especialmente preferido es un disolvente alifático, especialmente pentano, hexano, heptano u octano, en especial heptano.

40 La adición del cloruro de (-)-DIP tiene lugar a temperatura reducida en el medio de reacción, preferentemente la temperatura se encuentra por debajo de 0°C, especialmente preferido por debajo de -10°C, especialmente la adición tiene lugar de -20 a -40°C.

45 La adición del cloruro de (-)-DIP tiene lugar durante un periodo de 10 min a 6 horas, preferentemente de 30 min a 4 horas, especialmente preferido de 1 a 3 horas. La adición tiene lugar preferentemente en un periodo de tiempo de 70 a 110 min.

50 En relación con el compuesto 2a utilizado, se pueden utilizar de acuerdo con la invención, al menos cantidades estequiométricas de cloruro de (-)-DIP. Eventualmente, también se puede utilizar el cloruro de (-)-DIP en exceso, por ejemplo, de hasta 3 equivalentes, preferentemente de 2,5 equivalentes, especialmente preferido de aproximadamente 1,5 a 2,5 equivalentes, en especial en aproximadamente 1,8 equivalentes, en relación con el compuesto 2a empleado.

55 Una vez terminada la adición del cloruro de (-)-DIP, la mezcla de la reacción se agita durante un periodo de tiempo de 10 min a 4 horas, preferentemente de 30 min a 3 horas, especialmente preferido de 40 a 80 min, especialmente la mezcla de reacción se agita una vez terminada la adición, durante un periodo de tiempo de 50 a 70 min. Durante este periodo, la mezcla de reacción se ajusta a una temperatura inferior a 0 °C, con preferencia especial inferior a -10 °C, en especial de -20 a -40 °C.

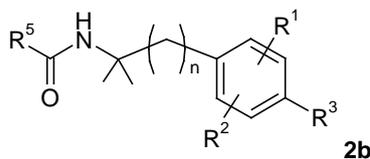
Luego se añade una cantidad al menos estequiométrica de hidróxido sódico (NaOH), disuelto en agua, en relación con la cantidad empleada de cloruro de (-)-DIP. Eventualmente, se puede utilizar el NaOH también en exceso, por ejemplo, hasta 3 equivalentes, preferentemente hasta 2,5 equivalentes, especialmente preferido aproximadamente de 1,5 a 2,5 equivalentes, en relación con la cantidad empleada de cloruro de DIP. Después de la adición de NaOH, en la mezcla de reacción se mide un valor de pH de 12 a 14, especialmente preferido de 12,5 a 13,5, en particular de 12,7 a 13,3.

Después de haber ajustado el valor deseado del pH, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo de 10 min a 4 horas, preferentemente de 30 min a 3 horas, especialmente preferido de 40-80 min, en particular la mezcla de reacción se agita todavía durante un periodo de 50-70 min. Durante este periodo, la mezcla de reacción se ajusta a una temperatura de 0 a 40°C, especialmente preferida de 10 a 30°C, en particular de 15 a 25°C. A continuación, la mezcla de reacción se ajusta con un ácido, preferentemente un ácido mineral, especialmente se prefiere con ácido clorhídrico, a un valor de pH de 7 a 10, especialmente preferido de 8 a 9, en particular de 8,2 a 8,8.

Finalmente, el producto se puede aislar por extracción con un disolvente orgánico (con preferencia, acetato de etilo) de la mezcla de reacción y se puede obtener, por precipitación con otro disolvente orgánico apropiado (con preferencia, éter *tert*-butilmetílico) como sólido.

Antes de la precipitación, el disolvente se puede destilar parcialmente.

De acuerdo con la invención se prefiere un procedimiento en el cual el compuesto de Fórmula **1b** se prepara mediante la reacción de un compuesto de **2b**,



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $n$  tienen el significado mencionado en las reivindicaciones 1 a 5 y  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , con preferencia Me.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, un compuesto de Fórmula **2b** reacciona en un disolvente adecuado con hidróxido de sodio. Como disolventes adecuados se toman en consideración los disolventes orgánicos, se prefieren especialmente los disolventes escogidos entre el grupo compuesto por etanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, butoxietanol, metoxipropanol, propilenglicol o mezclas de los mismos. Se prefieren especialmente como disolvente para uso de acuerdo con la invención, el 2-etoxietanol o el etilenglicol o una mezcla de los mismos. Con preferencia, la mezcla está compuesta por 2-etoxietanol y etilenglicol (2:1).

En relación con el compuesto **2b** utilizado, se pueden emplear preferentemente de acuerdo con la invención, al menos cantidades estequiométricas de la base fuerte. Eventualmente, también se puede utilizar la base fuerte en exceso, por ejemplo, hasta 8 equivalentes, preferentemente hasta 6 equivalentes, preferentemente aproximadamente de 2 a 6, se prefiere especialmente de 4,5 a 5,5 equivalentes, referidos al compuesto **2b** utilizado.

La reacción se realiza con preferencia a temperatura elevada, con preferencia a una temperatura de más de 100 °C, con preferencia especial a reflujo del disolvente y durante 2-3 horas.

A continuación, para la extracción, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente y agua. Como disolvente, tiene especial importancia el tolueno, el xileno, el heptano, el metilciclohexano o el *tert*-butil-metiléter, preferentemente tolueno o xileno. La fase acuosa se elimina, la fase orgánica se extrae con agua en otras etapas de purificación. El agua puede ser para ello, ácida, neutra o alcalina, mediante aditivos convencionales. Con preferencia, la fase orgánica se extrae con agua básica o neutra. El producto se aísla de la fase orgánica por adición de una cantidad apropiada de HCl a por lo menos 60 °C, con preferencia aprox. 80 °C, posterior destilación azeotrópica y posterior enfriamiento hasta temperatura ambiente como sal HCl.

#### CONCEPTOS Y DEFINICIONES EMPLEADOS

Por un "disolvente orgánico" se entiende en el ámbito de la invención una sustancia orgánica de bajo peso molecular que puede disolver otras sustancias orgánicas por medios físicos. La condición para la aptitud como disolvente es que en el proceso de disolución, no se produzcan cambios químicos ni en la sustancia que se va a disolver ni en la sustancia disuelta, de modo que también los componentes de la solución se puedan volver a obtener en la forma original, mediante procedimientos físicos de separación, tales como destilación, cristalización, sublimación, evaporación, adsorción. Por diversas razones, no sólo se pueden utilizar los disolventes puros, sino mezclas que reúnan las propiedades de la solución. Por ejemplo, se mencionan:

- alcoholes, preferentemente metanol, etanol, propanol, butanol, octanol, ciclohexanol;
  - glicoles, preferentemente etilenglicol, dietilenglicol;
  - éteres / éteres glicólicos, preferentemente éter dietílico, *terc*-butil-metiléter, éter dibutílico, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter mono-, di-, tri-, polietilenglicólico;
  - 5 • cetonas, preferentemente acetona, butanona, ciclohexanona;
  - ésteres, preferentemente éster de ácido acético, éster glicólico;
  - amidas, entre otras, compuestos nitrogenados, preferentemente dimetilformamida, piridina, *N*-metilpirrolidona, acetonitrilo;
  - compuestos de azufre, preferentemente sulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, sulfolano;
  - 10 • nitrocompuestos, preferentemente nitrobenzeno;
  - hidrocarburos halógenos, preferentemente diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, tri- y tetracloroetano, 1,2-dicloroetano, clorofluorocarbonos;
  - hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, preferentemente bencina, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, decalina, terpeno-L.; o
  - 15 • hidrocarburos aromáticos, preferentemente benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno;
- o mezclas correspondientes de los mismos.

Por el término "alquilo C<sub>1-4</sub>" (también cuando son componentes de otros restos) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Eventualmente, también se usan para los grupos arriba mencionados las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones de propilo y butilo comprenden todas las formas isómeras posibles de los respectivos restos. De esta manera, propilo comprende, por ejemplo, *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

Por el término "alquileo C<sub>1-4</sub>" (también cuando son componentes de otros restos) se entienden grupos alquileo ramificados y no ramificados, con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno o 1,2-dimetiletileno. Mientras que no se describa de otro modo, las definiciones de propileno y de butileno incluyen todas las formas posibles de isómeros del respectivo resto, con el mismo número de átomos de carbono. De esta manera, propileno también comprende, por ejemplo, 1-metiletileno y butileno comprende 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

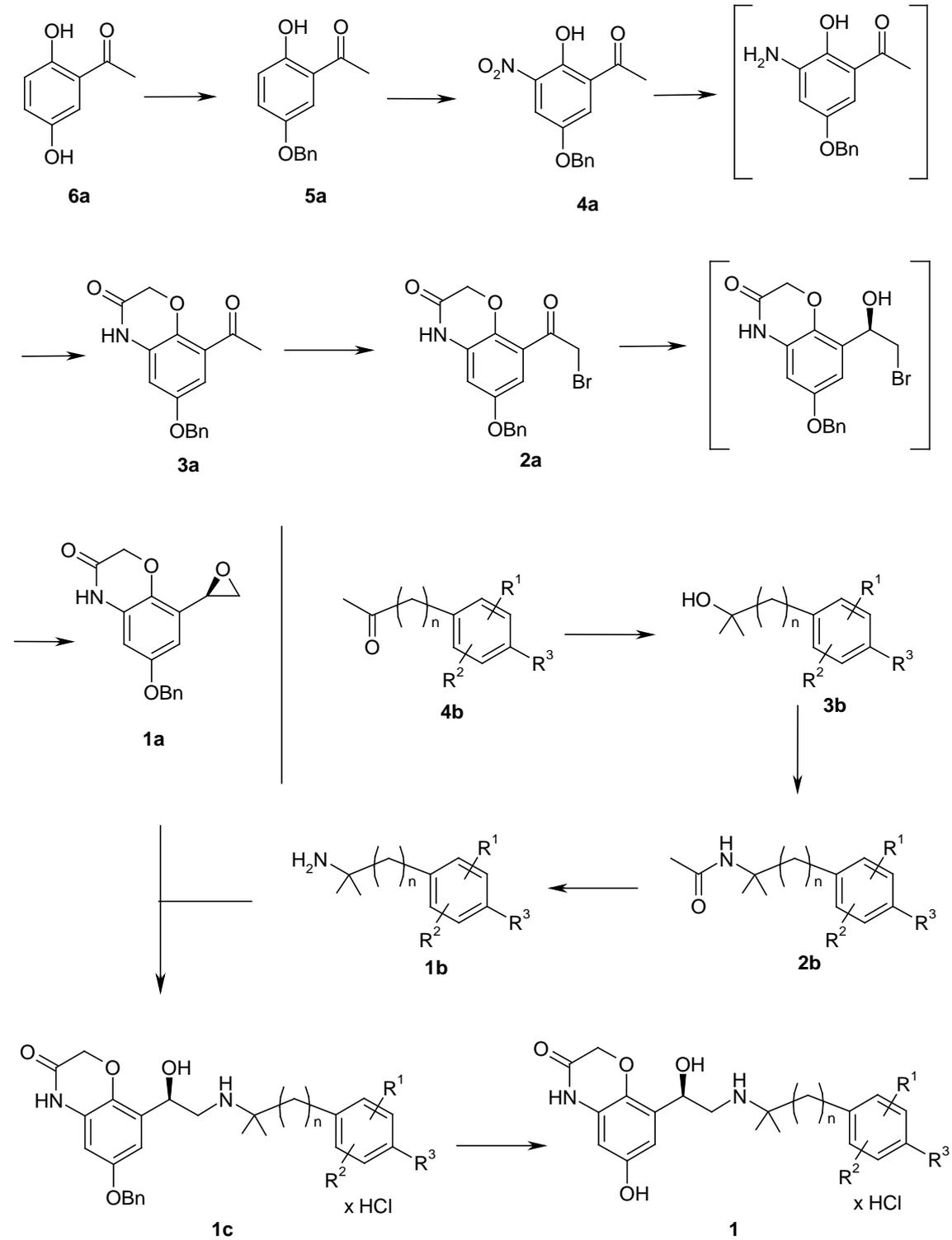
Por el término "alcohol C<sub>1-8</sub>" se entienden alcoholes ramificados y no ramificados, con 1 a 8 átomos de carbono y uno o dos grupos hidroxilo. Se prefieren los alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, *iso*-butanol, *sec*-butanol o *terc*-butanol. Eventualmente, también se emplean para las moléculas anteriormente mencionadas, las abreviaturas MeOH, EtOH, *n*-PrOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, *i*-BuOH, *t*-BuOH, etc. Mientras que no se describa de otro modo, las definiciones de propanol, butanol, pentanol y hexanol incluyen todas las formas posibles de isómeros de cada resto. De este modo, por ejemplo, propanol incluye *n*-propanol e *iso*-propanol, butanol incluye *iso*-butanol, *sec*-butanol y *terc*-butanol, etc.

Por el término "éster C<sub>3-8</sub>" se entienden ésteres ramificados y no ramificados, con un total de 3 a 8 átomos de carbono. Se prefieren los ésteres del ácido acético con 3 a 6 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *i*-propilo o acetato de *n*-butilo, se prefiere el acetato de etilo.

"Halógeno" representa en el marco de la presente invención flúor, cloro, bromo o yodo. En la medida en que no se indique de otro modo, flúor, cloro y bromo son considerados halógenos preferidos.

"Grupos protectores", en el sentido de la presente invención, se deben entender como una denominación conjunta para tales restos orgánicos, con los cuales se puede proteger temporalmente unos grupos funcionales determinados de una molécula que contiene varios centros activos, contra el ataque de reactivos, de modo que las reacciones sólo tienen lugar en las posiciones deseadas (sin proteger). Los grupos protectores se deben introducir de forma selectiva, bajo condiciones suaves. Tienen que ser estables durante toda la duración de la protección, bajo todas las condiciones de las reacciones que se van a realizar y las operaciones de purificación; se debe evitar la racemización y la epimerización. Los grupos protectores se deben poder separar de nuevo, bajo condiciones suaves de forma selectiva y de forma ideal con un alto rendimiento. La elección de un grupo protector adecuado, las condiciones de la reacción (disolvente, temperatura, duración, etc.) y también las posibilidades para eliminar de nuevo un grupo protector, son conocidas en el estado de la técnica (p. ej. Philip Kocienski, *Protecting Groups*, 3ª ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033). Los grupos protectores preferidos son eventualmente bencilo, difenilmetilo, tritilo, tosilo, mesilo o triflato sustituidos, se prefiere especialmente el bencilo sustituido.

PARTE EXPERIMENTAL



en donde Bn significa bencilo y

- 5 n significa 1 ó 2;
- R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;
- 10 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, OH, halógeno, O-alquilo-C<sub>1-4</sub>, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COOH, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COO-alquilo-C<sub>1-4</sub>.

**Hidrocloruro de 8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-aril-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona** de Fórmula **1c**: 45 mol de hidrocloruro de aril-1,1-dimetil-etilamina **1b** se suspenden en 12 L de agua y se añaden 60 L de tolueno. Se añaden 4,3 kg de lejía de sosa (45%) bajo agitación, y las fases se separan. A la solución orgánica, se añaden 12 kg (40 mol) de 8-(2R)-oxiranil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona **1a** y se calientan a reflujo (destilando aprox. también 24 L de tolueno) y se agita a esta temperatura durante 6 horas. Luego se enfría hasta 55 °C, se añaden 96 L de acetato de metilo y se añaden a esta temperatura en un lapso de 15 minutos 3,8 kg (39 mol) de ácido clorhídrico (30%). Tras la adición de aprox. 5% del ácido clorhídrico, se inocula con cristales de **1c**. La suspensión obtenida se enfría a 20°C y se continúa agitando durante 2 horas. El producto se centrifuga, se lava posteriormente con 24 L de acetato de metilo y se seca al vacío a 50°C. Rendimiento (**1c**): 80-90%, unidades enantioméricas según HPLC: 95,0-99,5%.

**Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-aril-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona** de Fórmula **1**: 19,49 mol de hidrocloruro de 8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de Fórmula **1c** se disponen previamente en un reactor de hidrogenación y se suspenden con 50 L de metanol. Se suspenden 125 g de paladio sobre carbono al 10% (50% de agua) en 20 L de metanol y se introducen en el reactor de hidrogenación. Se hidrogena a una temperatura interna de 60°C y con una presión de hidrógeno de 3 bar, hasta que ya no se registra una toma de hidrógeno (aprox. 1,5 horas). El catalizador se separa por filtración y se lava posteriormente con 20 L de metanol. Se dosifican 165 L de *i*-propanol, se calienta hasta 50 °C y se destilan con poco vacío 180 L. Si no tiene lugar una formación de cristales, se inocula el residuo de la destilación. Luego se enfría en un lapso de 1 hora hasta 0 °C y luego se agita durante 1 hora a 0 °C, se filtra por succión y se vuelve a lavar con 30 L de *i*-propanol frío y se seca al vacío a 45 °C.

El producto (aprox. 15,6 mol) se disuelve en 26 litros de metanol. La solución generada se calienta hasta 50 °C, se filtra por clarificación y el filtro de presión se enjuaga con 6,6 litros de metanol. Se dosifican 53 L de *i*-propanol, se inocula y se destila a 50 °C con poco vacío aprox. 50 L. Luego se enfría en un lapso de 1 hora hasta 0 °C y luego se agita durante 1 hora a 0 °C, se filtra por succión y se vuelve a lavar con 30 L de *i*-propanol frío y se seca al vacío a 45 °C. Rendimiento (**1**): 65-80%.

**1-[2-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona**: 20 kg (131,4 mol) de 2-acetil-hidroquinona **6a** se disuelven en 150 L de metilisobutilcetona y se mezclan con 19,98 kg (144,6 mol) de carbonato de potasio. A 60°C se añaden 22,48 kg (131,5 mol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfría a 25°C y la sustancia sólida se separa por filtración. El material filtrado se lava dos veces, cada vez con una solución de 0,96 kg (11,8 mol) de solución de hidróxido sódico (50%) y 60 L de agua a 25°C. La metilisobutilcetona se sigue separando de forma considerable por destilación y el residuo se disuelve en 80 L de metanol a 60°C. La solución se enfría a 0°C y se agita durante 1 hora a esta temperatura hasta que se complete la cristalización. Rendimiento (**5a**): 24,07 kg (75,6%), pureza química según HPLC: 99,2%.

**1-[2-hidroxi-3-nitro-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona**: 10,00 kg (41,27 mol) de 1-[2-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona **5a** se disuelven en 50 L de ácido acético. A esta solución se añaden 4,40 kg (45,40 mol) de ácido nítrico al 65%, a una temperatura de 15 a 20°C. El recipiente de admisión se aclara posteriormente con 4 L de ácido acético. La mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 1 hora. Después de la inoculación, se mezcla con 50 L de agua. La suspensión obtenida se agita hasta que se completa la cristalización, durante 1 hora a 10°C. El producto se centrifuga y se seca a 50°C. Rendimiento (**4a**): 10,34 kg (87,2%), pureza química según HPLC: 99,0%.

**8-acetil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**: 15,00 kg (52,22 mol) de 1-[2-hidroxi-3-nitro-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona **4a**, 0,165 kg de óxido de platino (IV) y 45 L de 2-metiltetrahidrofurano se hidrogenan a una presión de hidrógeno de 3 bar y a una temperatura interna de 25°C, hasta que ya no se registra una toma de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y se lava con 20 L de 2-metiltetrahidrofurano. En otro reactor se disponen previamente 23,09 kg (167,09 mol) de carbonato de potasio y se añade la mezcla de reacción procedente del primer reactor. Se aclara con 22 L de 2-metiltetrahidrofurano. A continuación, se añaden a lo largo de 30 minutos, 9,44 kg (83,55 mol) de cloruro de cloroacetilo a la suspensión. Después de un tiempo de reacción de 2,5 horas a 65°C, se añaden 101 L de agua. La fase acuosa se separa a 55°C. A continuación, se separan de la fase orgánica por destilación al vacío, 34 L de 2-metiltetrahidrofurano al vacío. Después de calentar a temperatura de reflujo, se añaden a lo largo de 30 minutos, 180 L de metilciclohexano a reflujo. La suspensión obtenida se enfría a 20°C y para completar la cristalización se continúa agitando durante otra hora a esa temperatura. A continuación, se separa el precipitado por centrifugación, se lava con 113 L de metilciclohexano y se seca a 50°C. Rendimiento (**3a**): 12,70 kg (81,8%), pureza química según HPLC: 98,4%.

**8-(bromoacetil)-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**: 12,00 kg (40,36 mol) de 8-acetil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona **3a** se disuelven en 108 L de 1,4-dioxano. A continuación se añade a la suspensión una solución de 24,33 kg (50,45 mol) de tribromuro de tetrabutilamonio en 48 L de 1,4-dioxano y 12 L de metanol a 20°C. El contenido del reactor se agita durante 2 horas a 20°C. A continuación se añaden 72 L de agua a 20°C a lo largo de 15 minutos. Después de enfriar a 3°C, se agita durante 1 hora, se centrifuga y se lava con una mezcla de 9 L de 1,4-dioxano y 4,5 L de agua. A continuación, se lava con 60 L de agua y se seca a vacío a 50°C. Rendimiento (**2a**): 11,29 kg (74,4%), pureza química según HPLC: 98,0%.

**8-(2*R*)-oxiranil-6-(fenilmetoxi)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona:** 20,00 kg (31,90 mol) de 8-(bromoacetil)-6-(fenilmetoxi)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona **2a** se disuelven en 200 L de tetrahidrofurano y se enfrían a -30°C. Se añaden 50,3 kg (70,18 mol) de cloruro de (-)-DIP en heptano al 65%, a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y se calienta a 0 °C. A esa temperatura, se añaden 18,9 kg (143,54 mol) de solución de hidróxido sódico (50%), mezclado con 40 L de agua. A continuación, el recipiente de admisión se aclara con 10 L de agua. El valor del pH al final de la adición debe ser 13-13,5. Se calienta a 20°C y se continúa agitando durante 1 hora. Se dosifica una mezcla de 7,8 kg (80 mol) de ácido clorhídrico (37%) técn. y 80 L de agua hasta que se alcanza un valor pH de 8,5. Después de añadir 100 L acetato de etilo, se calienta a 45°C. Después de la separación de fases, se separa por destilación de la fase orgánica una parte del disolvente (aprox. 280 L), el residuo se mezcla con 280 L de éter *terc*-butil-metilico, se enfría a 0°C y se continúa agitando durante 1 hora. El producto se aísla, se lava con *terc*-butilmetiléter y se seca a vacío a 50°C. Rendimiento (**1a**): 13,96 kg (87,0%), pureza enantiomérica según HPLC: 98,3%.

**Compuestos de Fórmula 3b:** 24,68 kg (72,6 mol) de cloruro de metilmagnesio (solución al 22% en THF) se disuelven en 35 L de tolueno y se enfrían a 16°C. A 16 - 22°C se añade una solución compuesta de 60,9 mol de arilacetona de Fórmula **4b** y 10 L de tolueno y se agita durante 1 hora a 22°C. La solución de la reacción se añade a una mezcla de 45 L de agua y 5,22 kg (51,1 mol) de ácido sulfúrico a una temperatura de 2-17°C. La mezcla bifásica se agita y la fase acuosa se separa. La fase orgánica se lava con una solución compuesta por 1,00 kg (11,9 mol) de hidrógeno-carbonato sódico y 11 L de agua. El disolvente se retira completamente por destilación al vacío. El residuo se disuelve en 65,5 L de *n*-heptano. Después de enfriar a 2°C, la mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 3 horas. A continuación, se aísla el producto, se lava con 17,5 L de *n*-heptano y se seca a vacío a 25°C. Rendimiento (**3b**): 75-80%, pureza química según HPLC: 98,9-99,9%.

**Compuestos de Fórmula 2b:** 55,48 mol de 1-aril-2-metil-propan-2-ol de Fórmula **3b** se disponen previamente en 6,83 kg (166,44 mol) de acetonitrilo y 13 L de ácido acético y se calientan a 40°C. 5,66 kg (55,48 mol) de ácido sulfúrico se añaden a 50 - 55°C. A continuación, la mezcla se agita durante 3 horas a 50°C. En un segundo reactor se enfrían 160 L de agua, 20 L de *terc*-butilmetiléter y 21 L de metilciclohexano a 10°C. El contenido del primer reactor se traslada al segundo reactor. El valor del pH del contenido del reactor se ajusta a 9,5 con aproximadamente 40 l de solución de amoniaco (25%). La suspensión se enfría a 5°C y se agita durante 1 hora a esa temperatura. El producto se separa por centrifugación y se lava con 30 L de agua así como con una mezcla de 7,5 L de *terc*-butilmetiléter y 7,5 L de metilciclohexano. El producto húmedo se calienta a 75°C en 25 L de etanol (96%) y a esa temperatura se mezcla con 30 L de agua. La solución se agita durante 15 minutos a 85°C, a continuación se enfría a 2°C y se agita durante 1 hora a esa temperatura. El producto se aísla, se lava con una mezcla de 5 L de agua y 5 L de etanol (96%) y se seca. Rendimiento (**2b**): 65-71%, pureza química según HPLC: 98,6-99,8%.

**Compuestos de Fórmula 1b:** Una mezcla compuesta por 136 mol de *N*-[2-aril-1,1-dimetil-etil]-acetamida de Fórmula **2b**, 27,3 kg de NaOH (678 mol), 30 L de etoxietanol y 15 L de etilenglicol se calienta durante 3 horas a 150°C. Después de enfriar a 50 - 80 °C, la mezcla se diluye con 90 L de agua y 90 L de tolueno. Las fases se separan y la fase orgánica se lava de nuevo con 60 L de agua. La fase orgánica se mezcla con 13,4 kg de ácido clorhídrico (136 mol). Después de destilar 9,5 L de azeótropo, la solución se inocula a más de 80 °C y se enfría durante 1 hora hasta temperatura ambiente. El producto se centrifuga, se lava posteriormente con 60 litros de tolueno y se seca al vacío a 50 °C. Rendimiento (**1b**): 85-95%, pureza química según HPLC: >99,5%.

En las síntesis mencionadas anteriormente para los compuestos de las Fórmulas **3b**, **2b** y **1b**, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden tener, por ejemplo, el siguiente significado:

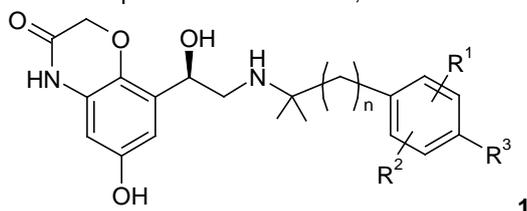
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Ejemplo 1	H	H	OMe
Ejemplo 2	2-F	H	F
Ejemplo 3	3-F	5-F	H
Ejemplo 4	H	H	OEt
Ejemplo 5	H	H	F

Análogamente a los procedimientos de preparación descritos anteriormente, se pueden obtener de este modo las formas *R* de los siguientes compuestos:

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1,



1

5 en la cual

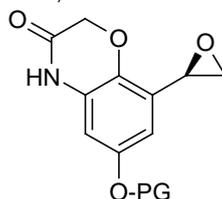
n significa 1 ó 2;

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> u O-alquilo-C<sub>1-4</sub>;

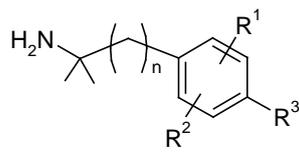
10 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, OH, halógeno, O-alquilo-C<sub>1-4</sub>, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COOH, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COO-alquilo-C<sub>1-4</sub>.

caracterizado porque un compuesto de Fórmula 1a,



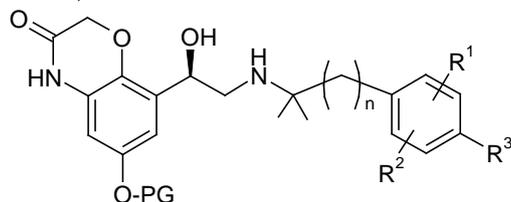
1a

en donde PG representa un grupo protector, se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 1b,



1b

15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n tienen el significado mencionado con anterioridad, en tolueno en un período de 3-9 horas para dar un compuesto de la fórmula 1c,



1c

20 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n y PG tienen el significado mencionado anteriormente y a partir de éste se obtiene el compuesto de Fórmula 1 mediante la separación del grupo protector PG.

2. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

n significa 1 ó 2;

25 R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, OH, halógeno, O-alquilo-C<sub>1-4</sub>, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COOH u O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COO-alquilo-C<sub>1-4</sub>.

30 3. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

n significa 1 ó 2;

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;

35 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, OH, flúor, cloro, bromo, O-alquilo-C<sub>1-4</sub>, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COOH, O-alquilen-C<sub>1-4</sub>-COO-alquilo-C<sub>1-4</sub>.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

n significa 1 ó 2;

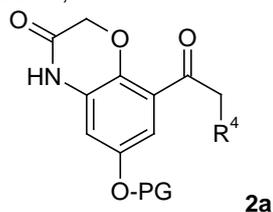
40 R<sup>1</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, O-CH<sub>2</sub>-COOH,  
 O-CH<sub>2</sub>-COO-metilo u O-CH<sub>2</sub>-COO-etilo.

5 **5.** Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

n significa 1 ó 2;  
 R<sup>1</sup> significa hidrógeno o metilo;  
 R<sup>2</sup> significa hidrógeno o metilo;  
 10 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, metilo, OH, metoxi, O-CH<sub>2</sub>-COOH o  
 O-CH<sub>2</sub>-COO-etilo.

**6.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de Fórmula 1a se prepara mediante reacción de un compuesto de Fórmula 2a,



15 en la que PG tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R<sup>4</sup> significa halógeno, en presencia de una solución de diisopinocanfenilcloroborano/heptano.