

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 263**

51 Int. Cl.:
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)
C07D 265/22 (2006.01)
C07D 265/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01959913 .3**
96 Fecha de presentación: **21.03.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1284724**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.2003**

54 Título: **Método de preparación de salicilamidas alquiladas mediante un producto intermedio de dicarboxilato**

30 Prioridad:
21.03.2000 US 191285 P
21.03.2000 US 191284 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.08.2012

73 Titular/es:
EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.
240 CEDAR KNOLLS ROAD
CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US

72 Inventor/es:
BERNADINO, Joseph, N.;
O'TOOLE, Doris, C. y
BAY, William, E.

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 386 263 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

Método de preparación de salicilamidas alquiladas mediante un producto intermedio de dicarboxilato.

La presente invención se refiere a un método de preparación de salicilamidas alquiladas a partir de salicilamidas mediante un producto intermedio de dicarboxilato. Las salicilamidas alquiladas preparadas mediante este método son adecuadas para su uso en composiciones para administrar agentes activos por vía oral u otras vías de administración a animales.

Se conoce en la técnica el carsalam (2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diona) como analgésico (véase el Índice Merck, 12ª edición, n.º 1915).

Se ha encontrado que las salicilamidas alquiladas, tales como las dadas a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.650.386, 5.773.647 y 5.866.536, son sumamente eficaces como agentes de administración para agentes activos, particularmente para la administración oral de agentes activos. Normalmente, estas salicilamidas alquiladas se preparan modificando un aminoácido o un éster del mismo. Por ejemplo, estas salicilamidas alquiladas pueden prepararse mediante acilación de un aminoácido o un éster del mismo con agentes que tienen un grupo saliente, tal como un halógeno, grupo carbonilo o grupo sulfonilo, y un radical apropiado para proporcionar la modificación deseada en el producto final. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.650.386.

La publicación internacional n.º WO 00/46182 da a conocer un método para preparar una salicilamida alquilada alquilando una salicilamida protegida/activada y desprotegiendo y desactivando la salicilamida protegida/activada. El agente alquilante puede ser, por ejemplo, 10-bromo-decanoato de etilo y 8-bromo-octanoato de etilo.

El documento WO 00/07979 da a conocer derivados de ácido salicílico para administrar agentes activos.

El documento GB 950.281 da a conocer la reacción de 2,4-dioxodihidro-1,3-benzoxazina en forma de su sal de metal alcalino con un compuesto de fórmula general $Z(CH_2)_nCOR_1$, en la que Z indica un radical halógeno.

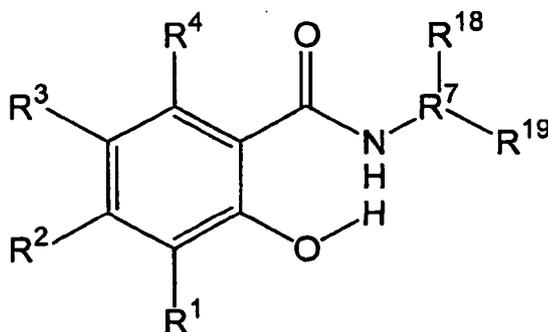
La preparación de derivados de ftalimida dicarboxilados mediante alquilación con un agente alquilante dicarboxilado se da a conocer en la página 2087, último párrafo, Método D de Itoh, K. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., vol. 34, n.º 5 (1986), págs. 2078-2089, y en la página 195, col. 1, 2. párrafo, etapas de reacción ii) y iii) de Takechi, H. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., vol. 42, n.º 2 (1994), págs. 188-196.

Serían útiles métodos alternativos de preparación de salicilamidas alquiladas, especialmente cuando los materiales de partida son caros, los rendimientos son bajos y las condiciones de reacción son difíciles.

Por tanto, existe una necesidad de métodos más sencillos y menos caros de preparación de salicilamidas alquiladas.

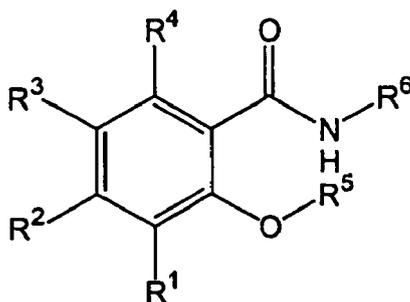
La presente invención se refiere a un método de preparación de una salicilamida alquilada a partir de una salicilamida protegida y activada (denominada a continuación en el presente documento "salicilamida protegida/activada") mediante un producto intermedio de salicilamida dicarboxilada.

La presente invención proporciona un método de preparación de una salicilamida alquilada de fórmula

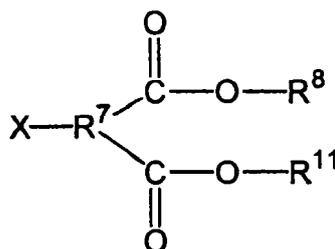


a partir de una salicilamida protegida y activada que se protege para impedir reacción del resto hidroxilo y se activa en el átomo de nitrógeno del grupo amida, comprendiendo el método las etapas de:

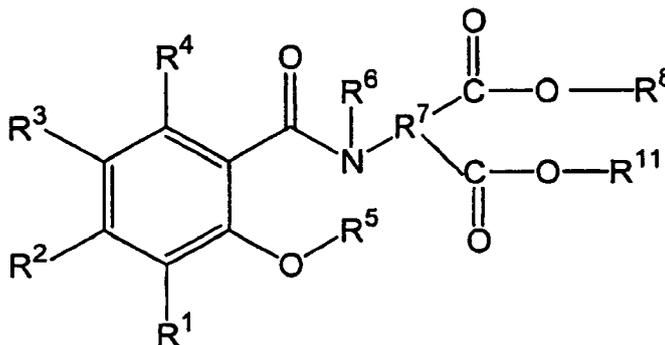
(a) alquilar una salicilamida protegida y activada que tiene la fórmula



en el átomo de nitrógeno del grupo amida con un agente alquilante de dicarboxilato de fórmula



para formar una salicilamida dicarboxilada protegida y activada de fórmula



5

en la que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno; halógeno; alcoxilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -OH; alquilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -COOH; -OC(O)CH₃; -SO₃H; nitrilo; o -NR⁹R¹⁰;

R^5 es un grupo protector;

10 R^6 es un grupo activante; o

R^5 y R^6 se combinan para formar un grupo cíclico sustituido o no sustituido;

R^7 es un alquileo C_1 - C_{20} lineal o ramificado;

R^7 está sustituido opcionalmente con alquilo C_1 - C_4 , alqueno con hasta 4 átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno, -OH, alcoxilo C_1 - C_4 , arilo, heteroarilo o vinilo;

15 R^7 está interrumpido opcionalmente con arilo, heteroarilo, vinilo, oxígeno, nitrógeno o azufre;

R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1 - C_4 o haloalquilo C_1 - C_4 ;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 u oxígeno;

R^{18} es hidrógeno;

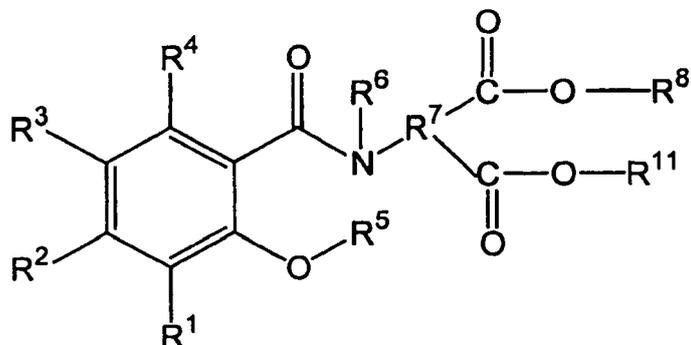
R^{19} es -COOH o una sal del mismo;

20 X es un grupo saliente adecuado; y

(b) (i) desproteger, (ii) desactivar y (iii) descarboxilar la salicilamida dicarboxilada protegida y activada para formar la

salicilamida alquilada.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula



en la que

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno; halógeno; alcoxilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -OH; alquilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -COOH; -OC(O)CH₃; -SO₃H; nitrilo; o -NR⁹R¹⁰;

R^5 es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -S(O₂)CH₃, -S(O₂)CF₃, bencilo, sililo, tetrahidropiraniolo y metilencalcoxilo;

R^6 es un grupo activante seleccionado del grupo que consiste en -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -S(O₂)CH₃ y -S(O₂)CF₃; o

- 10 R^5 y R^6 se combinan para formar un grupo cíclico sustituido o no sustituido;

R^7 es un alquileno C_1 - C_{20} lineal o ramificado,

R^7 está sustituido opcionalmente con alquilo C_1 - C_4 , alqueno con hasta 4 átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno, -OH, alcoxilo C_1 - C_4 , arilo, heteroarilo o vinilo;

R^7 está interrumpido opcionalmente con arilo, heteroarilo, vinilo, oxígeno, nitrógeno o azufre;

- 15 R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1 - C_4 o haloalquilo C_1 - C_4 ; y

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 u oxígeno.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

- 20 El producto intermedio de salicilamida dicarboxilada puede prepararse alquilando una salicilamida protegida/activada con un agente alquilante de dicarboxilato. En una realización, la salicilamida alquilada se prepara mediante (a) desproteger y desactivar la salicilamida, y (b) opcionalmente, hidrolizar la salicilamida desprotegida y desactivada. En otra realización, la salicilamida alquilada se prepara mediante (a) desproteger y desactivar la salicilamida, (b) opcionalmente, hidrolizar la salicilamida desprotegida y desactivada; y (c) descarboxilar la salicilamida. Las etapas (a) y (b) pueden realizarse antes o después de la etapa (c). Preferiblemente, la etapa (c) se realiza después de las etapas (a) y (b). Según una realización, las etapas de desactivación e hidrólisis se producen de manera simultánea y después de la desprotección. Las salicilamidas alquiladas preparadas mediante este método son adecuadas para su uso en composiciones para administrar agentes activos por vía oral u otras vías de administración a animales.

- 30 Muchos de los agentes alquilantes dados a conocer en la técnica anterior, tales como 10-bromo-decanoato de etilo y 8-bromo-octanoato de etilo tal como se dan a conocer en la publicación internacional n.º WO 00/46182, se preparan a partir de agentes alquilantes de dicarboxilato de la presente invención. El procedimiento para convertir los compuestos dicarboxilados en agentes alquilantes de la técnica anterior es a menudo caro y lleva mucho tiempo. Por ejemplo, el 8-bromo-octanoato de etilo se prepara a partir de éster dietílico del ácido 2-(6-bromohexil)malónico mediante un procedimiento de múltiples etapas que incluye una etapa de destilación cara. El procedimiento de la presente invención reduce el número de etapas de síntesis requeridas para preparar salicilamidas alquiladas y, por tanto, reduce su coste y tiempo de fabricación.

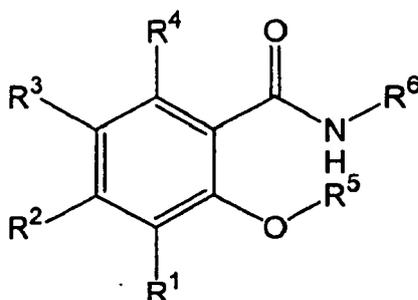
- 35 Los términos "alquinilo", "alqueno" y "alquilo" tal como se usan en el presente documento incluyen sustituyentes alquinilo, alqueno y alquilo lineales y ramificados, respectivamente.

El término "sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos sustituidos con uno o más de alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_2 - C_4 y alquinilo C_2 - C_4 .

El término "salicilamida protegida" se define en el presente documento como una salicilamida en la que el resto

hidroxilo del grupo salicilo se ha protegido para impedir la reacción del resto hidroxilo. El término "salicilamida activada" se define en el presente documento como una salicilamida en la que el átomo de nitrógeno del grupo amida se ha activado de modo que el átomo de nitrógeno está en una condición más reactiva, es decir, más propenso a la reacción.

- 5 Cualquiera de las salicilamidas protegidas/activadas en la publicación internacional n.º WO 00/46182, pueden usarse en el procedimiento de la presente invención. Las salicilamidas protegidas/activadas adecuadas incluyen, compuestos que tienen la fórmula



en la que

- 10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno; halógeno; alcoxilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -OH; alquilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -COOH; -OC(O)CH₃; -SO₃H; nitrilo; o -NR⁹R¹⁰;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 u oxígeno;

R^5 es un grupo protector;

R^6 es un grupo activante; o

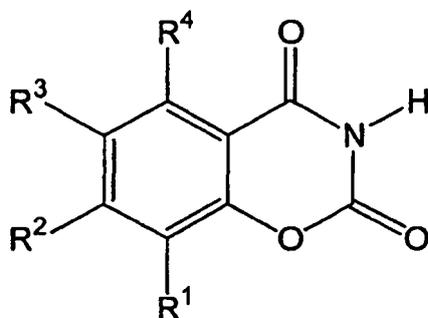
- 15 R^5 y R^6 se combinan para formar un grupo cíclico sustituido o no sustituido, es decir, R^5 y R^6 forman un único grupo que forma un heterociclo con el átomo de oxígeno y el átomo de nitrógeno del resto amida.

Los halógenos preferidos para R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cloro, bromo y flúor. Los grupos alcoxilo preferidos para R^1 , R^2 , R^3 y R^4 incluyen metoxilo y etoxilo.

- 20 Los grupos protectores y activantes pueden ser iguales o diferentes. Los grupos protectores y activantes pueden ser restos independientes (cada uno unido a uno de los restos hidroxilo o amida) o un único resto (unido a ambos restos hidroxilo y amida).

- 25 Los grupos protectores adecuados incluyen -C(O)CH₃; -C(O)F₃; -S(O)₂CH₃; -S(O)₂CF₃; bencilo; sililo; tetrahidropiraniolo; y metilencalcoxilo, tal como metilencetoxilo y metilencetoxilo. Los grupos activantes adecuados incluyen, -C(O)CH₃; -C(O)CF₃; -S(O)₂CH₃; y -S(O)₂CF₃. Preferiblemente, R^5 y R^6 se combinan para formar un grupo cíclico que protege el resto hidroxilo y activa al átomo de nitrógeno del resto amida. Más preferiblemente, los R^5 y R^6 combinados son -C(O)- o -S(O)₂-.

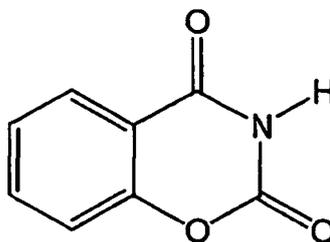
Las salicilamidas protegidas/activadas preferidas incluyen carsalam y derivados del mismo que tienen la fórmula



- 30 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se definieron anteriormente. Un derivado de carsalam preferido tiene la fórmula anterior, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alcoxilo C_1 - C_4 o halógeno. Otro derivado de carsalam preferido tiene la fórmula anterior, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, metoxilo o cloro. Aún otro derivado de carsalam preferido tiene la fórmula anterior, en la que R^1 , R^3 y R^4 son hidrógeno y R^2 es metoxilo. Aún otro derivado de carsalam preferido tiene la fórmula anterior, en la que R^1 , R^2 y

R⁴ son hidrógeno y R³ es cloro.

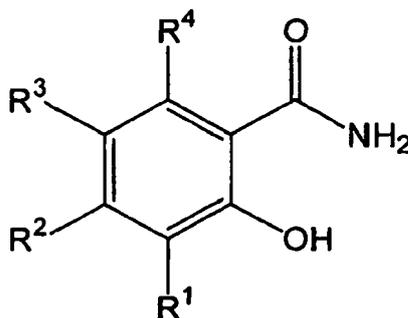
El carsalam tiene la fórmula



5 El carsalam puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en Shapiro *et al.*, JACS, 79:2811 (1957), y D. N. Dhar, A. K. Bag, Indian J. Chem., 21 B:266 (1982). Los derivados de carsalam mencionados anteriormente pueden prepararse mediante métodos conocidos para preparar carsalam sustituyendo materiales de partida apropiados. Estos derivados de carsalam también pueden prepararse añadiendo los sustituyentes apropiados al carsalam mediante métodos conocidos en la técnica.

10 Un método de preparación de la salicilamida protegida/activada de la presente invención comprende proteger el resto hidroxilo de una salicilamida y activar el resto amida de la salicilamida, tal como se describe en la publicación internacional n.º WO 00/46182. Las etapas de protección y activación pueden realizarse en cualquier orden, pero se realizan preferiblemente de manera simultánea. Alternativamente, la etapa de protección puede realizarse antes de realizar la etapa de activación.

Las salicilamidas (desprotegidas y desactivadas) adecuadas incluyen las que tienen la fórmula



15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se definieron anteriormente. Las salicilamidas desprotegidas y desactivadas representativas incluyen, salicilamida, 4-metoxisalicilamida y 5-clorosalicilamida.

20 El resto hidroxilo de la salicilamida puede protegerse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el resto hidroxilo protegerse haciendo reaccionar la salicilamida con un agente protector, tal como un haluro activado. La salicilamida resultante tiene un grupo protector unido al átomo de oxígeno del resto hidroxilo. Los ejemplos de haluros activados incluyen, haluros de acilo; haluros de sililo, tales como cloruros de sililo; haluros de bencilo; y haluros de metilencoxilo, tales como haluros de metilencetoxilo y haluros de metilencetoxilo. Preferiblemente, la reacción con un haluro activado se realiza en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, trietilamina o piridina.

25 Otro ejemplo de un agente protector es un éter activado. Los ejemplos de éteres activados incluyen, dihidropiranyl éter. Preferiblemente, el éter activado se hace reaccionar con la salicilamida en condiciones de catálisis ácida, tales como con ácido sulfúrico, ácido paratoluenosulfónico o ácido canforsulfónico en cloruro de metileno, tetrahidrofurano o tolueno.

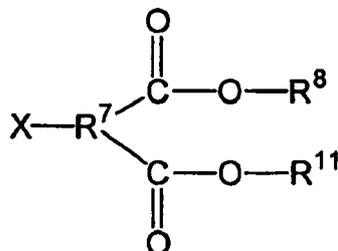
30 El resto amida de la salicilamida puede activarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el resto amida puede activarse haciendo reaccionar la salicilamida con un agente activante, tal como un haluro de acilo, anhídrido de acilo, haluro de sulfonilo o anhídrido de sulfonilo. La salicilamida resultante tiene un grupo activante unido al átomo de nitrógeno del resto amida. Los haluros de acilo adecuados incluyen los descritos anteriormente para proteger el resto hidroxilo de la salicilamida. Preferiblemente, el resto activante se hace reaccionar con la salicilamida en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, trietilamina o piridina.

35 En la preparación de carsalam y los derivados mencionados anteriormente del mismo, las etapas de protección y activación se realizan normalmente de manera simultánea y los grupos protectores y activantes son un único grupo unido a ambos restos hidroxilo y amida. Un método de preparación de carsalam y los derivados del mismo es

haciendo reaccionar la salicilamida (desprotegida y desactivada) correspondiente con un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo; un cloroformiato de fenilo; o un carbonilalcoxi-imidazol.

Alquilación

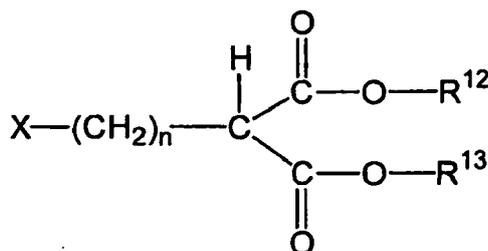
- 5 La salicilamida protegida/activada se alquila con un agente alquilante de dicarboxilato para formar la salicilamida dicarboxilada. Los agentes alquilantes de dicarboxilato tienen la fórmula



en la que R^7 , R^8 , R^{11} y X son tal como se definen en la reivindicación 1.

- 10 Los grupos salientes adecuados incluyen, halógenos y alcoholes. Dos grupos salientes preferidos son cloro y bromo. Preferiblemente, R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1 - C_4 . Preferiblemente, R^8 y R^{11} son iguales. R^7 es preferiblemente alquileo C_4 - C_{12} y más preferiblemente alquileo C_7 - C_9 .

Un agente alquilante de dicarboxilato preferido tiene la fórmula



en la que

R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo C_1 - C_4 ;

- 15 X es un grupo saliente adecuado; y

n es un número entero desde 2 hasta 12.

Preferiblemente, n oscila entre 3 y 10, más preferiblemente entre 4 y 8, y lo más preferiblemente entre 6 y 8. Los ejemplos de agentes alquilantes de dicarboxilato incluyen éster dietílico del ácido 2-(6-bromohexil)-malónico y éster dietílico del ácido 2-(8-bromooctil)malónico, que están disponibles de Allied Signal, Inc. de Morristown, NJ.

- 20 En una realización más preferida, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 de la salicilamida protegida/activadas son hidrógeno y n del agente alquilante de dicarboxilato es 6 u 8. Según otra realización preferida, R^1 , R^2 y R^4 de la salicilamida protegida/activada son hidrógeno, R^3 es cloro y n del agente alquilante de dicarboxilato es 2 ó 6. Según aún otra realización preferida, R^1 , R^3 y R^4 de la salicilamida protegida/activada son hidrógeno, R^2 es metoxilo y n del agente alquilante de dicarboxilato es 6.

- 25 Muchos de los agentes alquilantes dados a conocer en la técnica anterior, tales como 10-bromo-decanoato de etilo y 8-bromo-octanoato de etilo tal como se dan a conocer en la publicación internacional n.º WO 00/46182, se preparan a partir de los agentes alquilante de dicarboxilato de la presente invención. El procedimiento para convertir los compuestos dicarboxilados en los agentes alquilante de la técnica anterior es a menudo caro y lleva mucho tiempo. Por ejemplo, el 8-bromo-octanoato de etilo se prepara a partir de éster dietílico del ácido 2-(6-bromohexil)malónico mediante un procedimiento de múltiples etapas que incluye una etapa de destilación cara. El procedimiento de la presente invención reduce el número de etapas de síntesis requeridas para preparar salicilamidas alquiladas y, por tanto, reduce su coste y tiempo de fabricación.

- 35 La reacción entre el agente alquilante de dicarboxilato y la salicilamida protegida/activada se realiza preferiblemente en presencia de un ligero exceso molar de salicilamida protegida/activada con respecto a agente alquilante de dicarboxilato. Generalmente, la razón molar de salicilamida protegida/activada con respecto a agente alquilante de dicarboxilato oscila entre 1:1 y 1:0,5, preferiblemente entre 1:0,99 y 1:0,8, y lo más preferiblemente 1:0,95.

La reacción de alquilación se realiza preferiblemente en presencia de una base adecuada, tal como piridina, picolina, tetrametilguanidina, trietilamina, diisopropiletilamina, bicarbonato de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Según una realización preferida, la base es carbonato de sodio. Generalmente, se realiza la reacción en presencia de un ligero exceso molar de base con respecto a la salicilamida protegida/activada.

La reacción puede llevarse a cabo en disolventes, incluyendo dimetilacetamida (DMAC); dimetilformamida (DMF); cetonas, tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, el disolvente es no acuoso.

La reacción de alquilación se realiza generalmente a una temperatura de desde 40 hasta 80°C. Se realiza la reacción preferiblemente a una temperatura de desde 60 hasta 80°C y lo más preferiblemente a 70°C. La reacción se realiza normalmente a presión atmosférica a vacío completo y preferiblemente desde 74,5 hasta 81,3 kPa (de 22 a 24 pulgadas de Hg de vacío).

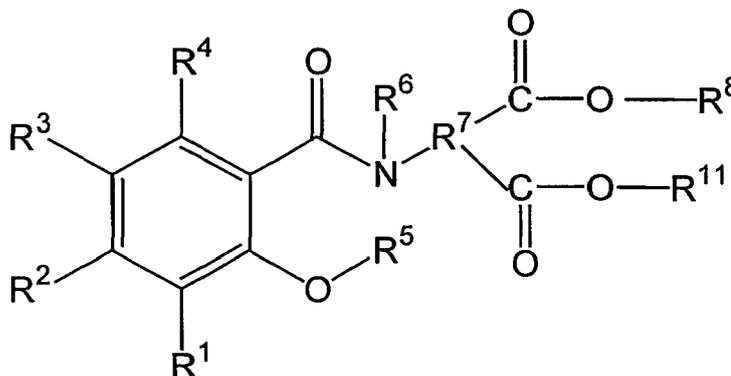
La mezcla de reacción antes y durante la reacción contiene preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 3%, y lo más preferiblemente menos del 1% en peso de agua, basándose en el peso total % del 100 de la mezcla de reacción.

La reacción se realiza generalmente durante un tiempo suficiente para garantizar la reacción completa del agente alquilante. La duración de la reacción puede variar dependiendo de los materiales de partida. Generalmente, la reacción se deja que discurra durante un tiempo suficiente de modo que al menos aproximadamente el 90% y preferiblemente al menos aproximadamente el 99% del reactivo limitante, es decir, el agente alquilante de dicarboxilato, se haya consumido, pero se detiene antes que se acumule un producto de reacción secundario significativo. Esto reduce o elimina la necesidad de purificación del producto final. Preferiblemente, se realiza la reacción durante desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 18 horas, más preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 horas, y lo más preferiblemente durante aproximadamente 4 horas.

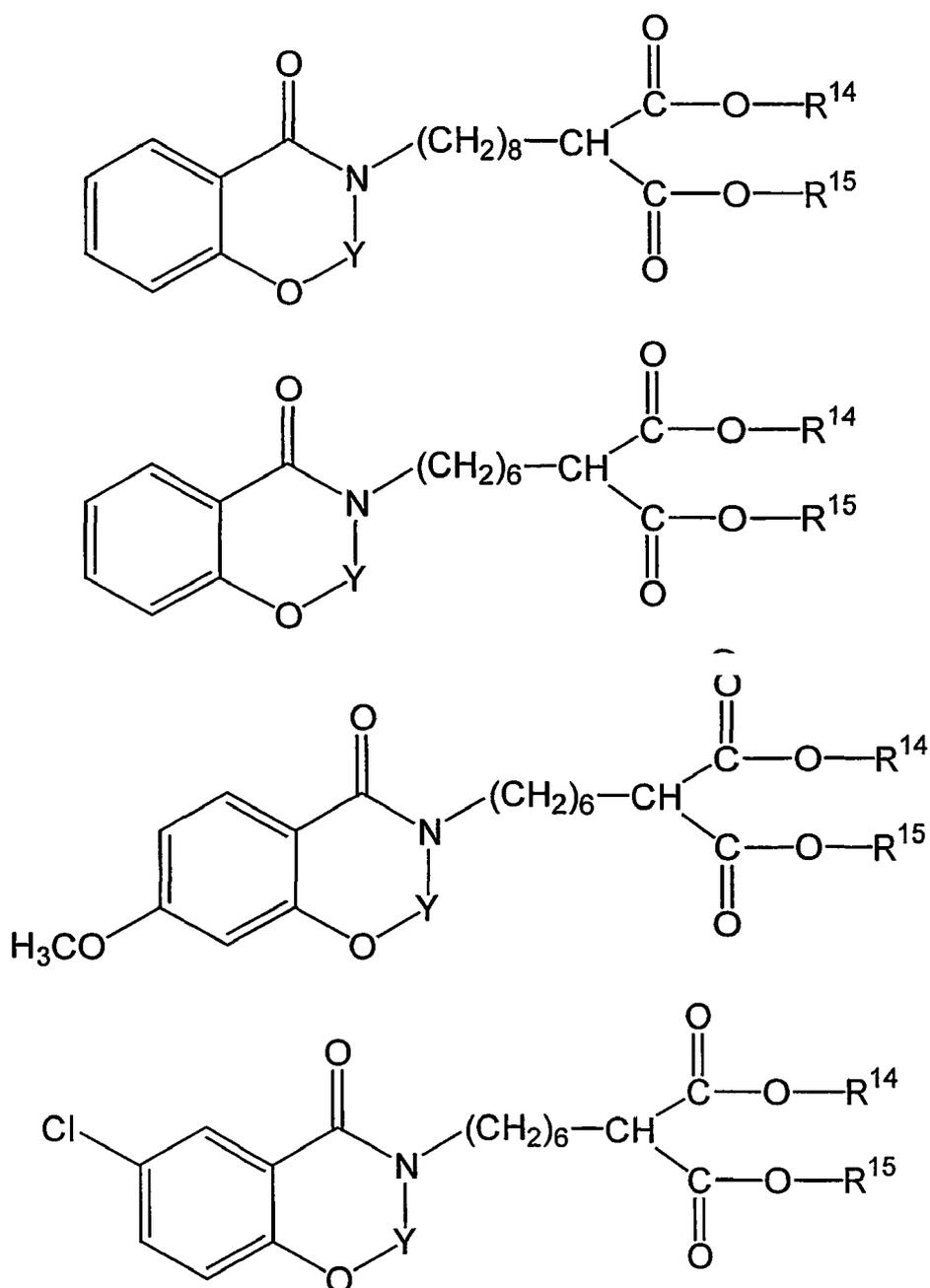
El carsalam y los derivados de carsalam se alquilan preferiblemente en presencia de un ligero exceso molar de base. Una base preferida para tal reacción de alquilación es carbonato de sodio. Se usa generalmente un exceso molar de carbonato de sodio con respecto a carsalam o derivado de carsalam. Más preferiblemente, el carsalam o el derivado de carsalam se alquila añadiendo secuencialmente carbonato de sodio a un disolvente, tal como los descritos anteriormente (por ejemplo, DMAC); añadiendo carsalam o el derivado de carsalam a la disolución; y añadiendo un agente alquilante de dicarboxilato a la disolución. El agente alquilante se añade preferiblemente a la disolución inmediatamente tras la adición de carsalam o derivado de carsalam y más preferiblemente en el plazo de aproximadamente 10 segundos después de la finalización de la adición de carsalam o derivado de carsalam. Cuando la base, en este caso carbonato de sodio, se hace reaccionar con el carsalam o derivado de carsalam, se forma carsalam sódico o derivado de carsalam sódico y bicarbonato de sodio. Aunque el carsalam tiene una solubilidad de aproximadamente el 30% en DMAC, el carsalam sódico sólo tiene una solubilidad de aproximadamente el 6% en DMAC. Puede reaccionar bicarbonato de sodio con el carsalam o derivado de carsalam dando como resultado la formación de ácido carbónico, que puede reaccionar adicionalmente para formar agua. Generalmente, el agua reduce significativamente la eficacia del agente alquilante. Con el fin de minimizar la reacción de bicarbonato de sodio con el carsalam o derivado de carsalam, el carsalam o derivado de carsalam se hace reaccionar preferiblemente con un exceso molar de carbonato de sodio. El contenido en agua de la mezcla de reacción también puede reducirse realizando la reacción en una atmósfera a baja presión (por ejemplo, a vacío).

Según otra realización, el carsalam sódico o derivado de carsalam sódico se aísla antes de hacerse reaccionar con el agente alquilante con el fin de reducir el contenido en agua.

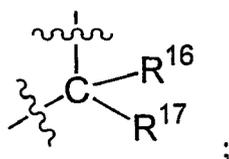
El producto intermedio de dicarboxilato-salicilamida tiene la fórmula



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ son tal como se definieron anteriormente. Ejemplos de productos intermedios de dicarboxilato-salicilamida de la presente invención son



5 en la que Y es -C(O)- o



R^{14} y R^{15} son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$ o alquino $\text{C}_2\text{-C}_4$.

Según una realización, Y es $\text{-CH}_2\text{-}$. Según otra realización, Y es -C(O)- . R^{14} y R^{15} son preferiblemente metilo o etilo.

10 El producto intermedio de dicarboxilato-salicilamida entonces (a) se desprotege y se desactiva, (b) opcionalmente, se hidroliza y (c) opcionalmente, se descarboxila para proporcionar la salicilamida alquilada. Las etapas (a) y (b) pueden realizarse antes o después de la etapa (c). Preferiblemente, la etapa (c) se realiza después de las etapas (a)

y (b). Normalmente, este procedimiento conlleva la eliminación de los grupos protectores y activantes y, opcionalmente, uno de los restos carboxilato. Opcionalmente, el resto o restos carboxilato de la salicilamida alquilada puede hidrolizarse para formar un resto ácido carboxílico o restos ácido carboxílico o sal de carboxilato. Los grupos protectores y activantes y uno de los grupos carboxilato pueden eliminarse y el grupo carboxilato restante puede hidrolizarse mediante hidrólisis ácida, básica y/o neutra tal como se conoce en la técnica. La hidrólisis neutra puede realizarse, por ejemplo, con agua sobrecalentada a una temperatura de desde 100 hasta 250°C.

Desprotección

La salicilamida puede desprotegerse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como hidrólisis ácida, básica o neutra. La desprotección se realiza preferiblemente mediante hidrólisis básica. La hidrólisis básica puede realizarse, por ejemplo, con carbonato de sodio acuoso o hidróxido de sodio acuoso. Según una realización, la hidrólisis básica se realiza con hidróxido de sodio acuoso a una temperatura de desde 78 hasta 98°C.

Otro método de desprotección es mediante hidrólisis ácida. La hidrólisis ácida puede realizarse, por ejemplo, con ácido clorhídrico acuoso o ácido trifluoroacético acuoso. Por ejemplo, la hidrólisis ácida puede realizarse con ácido clorhídrico acuoso en acetona a una temperatura de desde 25 hasta 65°C. Según una realización, la hidrólisis ácida se realiza a un pH de 3,5 a 4,5 y preferiblemente a 4. El procedimiento de hidrólisis ácida también puede desactivar la salicilamida.

Desactivación

El grupo activante puede eliminarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Cuando se realiza hidrólisis ácida o básica para desproteger la salicilamida, el grupo activante puede eliminarse mediante neutralización. Por ejemplo, cuando la desprotección se realiza mediante hidrólisis básica, la salicilamida puede desactivarse añadiendo un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético acuoso. Cuando se realiza la desprotección mediante hidrólisis ácida, la salicilamida puede desactivarse añadiendo una base acuosa.

Hidrólisis

Opcionalmente, la salicilamida alquilada puede hacerse reaccionar adicionalmente para modificar el grupo terminal del resto alquilante, es decir, R^8 o R^{11} , así como el grupo de oxígeno unido al anillo de fenilo. Por ejemplo, el grupo terminal -CN o -C(O)OCH₂-CH₃ puede modificarse para dar -COOH o una sal del mismo. Esto puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como neutralización e hidrólisis ácida, básica y neutra. Generalmente, la hidrólisis de la salicilamida se realiza neutralizando la salicilamida desprotegida y desactivada. Cuando la salicilamida se desprotege mediante hidrólisis básica, el ácido libre de la salicilamida, por ejemplo, se recupera mediante neutralización con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico.

Descarboxilación

Si se desea una salicilamida monocarboxilica, la salicilamida alquilada preparada puede descarboxilarse. La etapa de descarboxilación se realiza o bien antes o bien después de las etapas de desprotección y desactivación y la etapa de hidrólisis opcional. Preferiblemente, se realiza la descarboxilación después de las etapas de desprotección y desactivación y la etapa de hidrólisis opcional.

La etapa de descarboxilación elimina uno de los restos carboxilato de la salicilamida alquilada (es decir, uno de los dos grupos carboxilo en el extremo de la cadena R^7). La descarboxilación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como hidrólisis ácida tal como se trató anteriormente. Con el fin de controlar la formación de espuma debida a la liberación de dióxido de carbono, la reacción puede realizarse en presencia de acetona.

La descarboxilación también puede realizarse calentando la salicilamida alquilada en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición, tal como xilenos, tolueno, heptano, dimetilacetamida (DMA o DMAC), dimetilformamida (DMF), metilsulfóxido, isoparafinas (por ejemplo isopar-G, isopar-H, isopar-L e isopar-K disponibles de Exxon Chemicals de Houston, TX), y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. El disolvente orgánico tiene preferiblemente un punto de ebullición de al menos 110°C y más preferiblemente de al menos 140°C. La reacción de descarboxilación se realiza preferiblemente a una temperatura que oscila entre 140 y 200°C y más preferiblemente que oscila entre 140 y 160°C. La temperatura a la que se realiza la reacción debe ser suficiente para eliminar uno de los grupos carboxilato en el extremo de la cadena R^7 .

Preferiblemente, cualquier cantidad de agua en la mezcla de reacción se elimina antes del calentamiento. Puede eliminarse el agua de una mezcla de reacción que contiene el ácido libre de la salicilamida alquilada (que se forma si la salicilamida alquilada se hidroliza tal como se describió en la sección anterior de "Hidrólisis") tal como sigue. Se mezcla la salicilamida alquilada con un disolvente orgánico en el que es soluble, tal como xilenos. Entonces se extrae la fase acuosa, que en este caso es la fase inferior, dejando la salicilamida alquilada en xilenos. Entonces puede calentarse la mezcla de reacción para descarboxilar la salicilamida alquilada.

La mezcla de reacción antes y durante la reacción de descarboxilación contiene preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 3%, y lo más preferiblemente menos del 1% en peso de agua, basándose en el peso total del 100% de la mezcla de reacción.

5 La etapa de descarboxilación también puede realizarse de manera limpia (es decir, sin un disolvente) calentando la salicilamida alquilada desprotegida, desactivada y, opcionalmente, hidrolizada hasta una temperatura que oscila entre 140 y 200°C.

Las etapas de desprotección, desactivación, hidrolización y descarboxilación pueden realizarse, a una temperatura de desde 20 hasta 200°C.

10 Los disolventes adecuados para la salicilamida alquilada protegida/activada en la etapa de desprotección, desactivación, descarboxilación e hidrolización incluyen disolventes orgánicos, tales como etanol, dimetilacetamida (DMAC), dimetilformamida (DMF), cetonas (por ejemplo acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona), y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

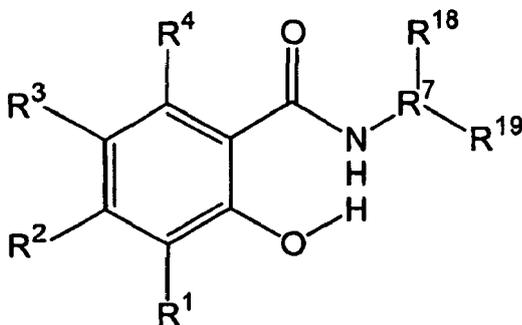
15 Cuando la salicilamida protegida/activada es carsalam o un derivado del mismo, la salicilamida alquilada puede desprotegerse mediante hidrólisis, tal como hidrólisis básica. Esto provoca que se escindan los enlaces entre el grupo carbonilo y los átomos de oxígeno adyacentes, desprotegiendo de este modo el resto hidroxilo. La hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones conocidas en la técnica.

20 Después de la hidrólisis del carsalam o derivado de carsalam, la salicilamida activada puede desactivarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede añadirse ácido clorhídrico a la salicilamida alquilada activada hasta que el pH de la mezcla de reacción sea de desde 3,5 hasta 4,5 o hasta que el pH sea inferior a 4. Esto provoca que se escinda el enlace entre el resto carbonilo y el átomo de nitrógeno del resto amida de la salicilamida y se libere dióxido de carbono. El ácido clorhídrico también puede eliminar uno de los restos carboxilato e hidrolizar el resto carboxilato restante.

25 Alternativamente, después de añadirse ácido clorhídrico para desactivar la salicilamida alquilada, la salicilamida alquilada puede descarboxilarse calentándola en xilenos u otro disolvente orgánico de alto punto de ebullición, tal como los tratados anteriormente, hasta reflujo o cerca del reflujo. Por ejemplo, cuando se usa xileno como disolvente, se calienta la mezcla preferiblemente hasta una temperatura que oscila entre 105 y 140°C.

30 Pueden formarse sales de la salicilamida alquilada mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la forma ácida de la salicilamida alquilada, es decir, cuando la salicilamida alquilada tiene un resto -COOH, puede convertirse en la sal de sodio correspondiente haciéndola reaccionar con hidróxido de sodio. Las sales adecuadas incluyen, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Las sales de sodio incluyen, mono-, di-sales y otras sales de sodio multivalentes. Una sal preferida es la sal de disodio. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos. El término "solvato" tal como se usa en el presente documento incluye, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente, tal como etanol, con iones o moléculas de los compuestos de la presente invención.

El presente método puede usarse para preparar salicilamidas alquiladas que tienen la fórmula



en la que

40 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{18} y R^{19} son tal como se definen en la reivindicación 1.

Según una realización preferida, R^{19} es hidrógeno. Los ejemplos de tales compuestos incluyen ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, ácido N-(9-[2-hidroxibenzoil]-amino)nonanoico, ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanoico, ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, ácido N-(4-metoxisaliciloil)-8-aminocaprílico y sales, solvatos e hidratos de los mismos. Ejemplos adicionales son ácido N-(2-hidroxibenzoil)-7-aminoheptanoico, N-(2-hidroxi-5-clorobenzoil)-4-amino)butírico o una sal de los mismos.

45

Las salicilamidas alquiladas de la presente invención pueden purificarse mediante recristalización o fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos. El fraccionamiento puede realizarse sobre soportes cromatográficos adecuados, tales como gel de sílice o alúmina, usando mezclas de disolventes tales como ácido acético/butanol/agua como fase móvil; soportes de columna de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua como fase móvil. Las salicilamidas alquiladas también pueden purificarse para eliminar impurezas, tales como sales inorgánicas, mediante extracción con un alcohol inferior, tal como metanol, butanol, o isopropanol.

El método de la presente invención usa materiales de partida fácilmente disponibles y baratos y proporciona un método rentable para preparar y aislar salicilamidas alquiladas. El método es sencillo de realizar y es susceptible de ampliación a escala industrial para la producción comercial.

Ahora se ilustrará la invención en los siguientes ejemplos. Todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Preparación del ácido N-(2-hidroxibenzoil)-10-amino)-decanoico

Se calentaron 20 g (0,123 moles) de carsalam (disponible de Sigma-Aldrich de Shiboygan Falls, WI), 43,16 g (0,123 moles) de éster dietílico del ácido 2-(8-bromooctil)malónico (disponible de Allied Signal, Inc. de Morristown, NJ), 15,52 g (0,137 moles) de carbonato de sodio (disponible de Sigma-Aldrich de St. Louis, MO) y 100 ml de dimetilacetamida (DMA) (disponible de Sigma-Aldrich) hasta aproximadamente 75°C durante aproximadamente 5 horas. Se separaron los sólidos por filtrar y se agitó el filtrado en hidróxido de sodio 2 N a 45°C durante un total de aproximadamente 9 horas para formar ácido N-(2-hidroxibenzoil)-10-amino)-decanoico. Fue evidente la formación del ácido decanoico. Entonces se calentó hasta aproximadamente 100°C para determinar si el ácido decanoico se estaba formando en efecto. La HPLC de la reacción mostró que el pico de 9,09 se transforma en 8,79, 7,23, 5,78 min. La última HPLC mostró un % de área de 49,6 del pico a 5,78 min., lo que indica la formación de aproximadamente el 50% (p/p) del ácido decanoico.

En una reacción independiente, se calentaron los mismos reactivos descritos anteriormente hasta aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2 horas. Se separaron los sólidos por filtración y se lavaron con etanol. Se añadió agua al filtrado y se removió la DMA a vacío. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x 150 ml), se combinó y se concentró a vacío. Se agitó el aceite resultante en hidróxido de sodio 2 N a 45°C durante aproximadamente 4 horas.

Se realizó la HPLC disolviendo aproximadamente 1 mg del producto por ml de disolución en acetonitrilo acuosa al 50%. El tamaño de inyección fue de 20 ml. Los parámetros de HPLC fueron tal como sigue:

Columna: Higgins Kromasil 100 C18	Tamaño de partícula: 5 µm
Longitud de columna: 5 cm	Diámetro de columna: 4,6 mm
Fase móvil A: agua, acetonitrilo, ácido acético (950:50:1)	
Fase móvil B: agua, acetonitrilo, ácido acético (50:950:1)	
Gradiente: del 0 al 100% de fase móvil B, 10 minutos	Velocidad de flujo: 3 ml por minuto
Contrapresión: 7583 kPa (1100 psi)	Temperatura de columna: ambiental
Detector: UV 220 nm	

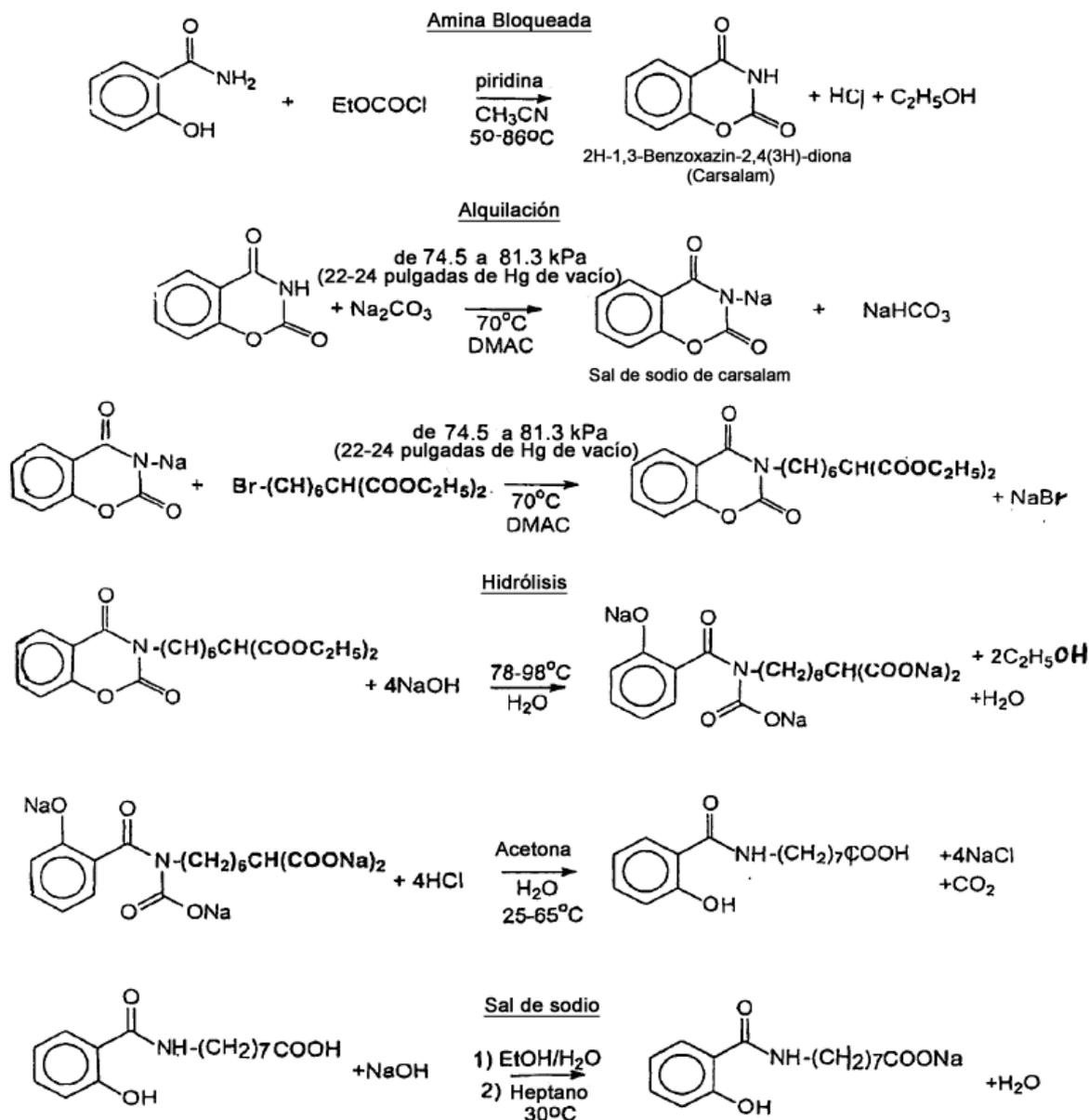
La HPLC de la reacción mostró que el pico a 8,9 se transforma en 8,6, 7,0, 5,7 min. La HPLC final mostró un % de área del 35% del pico a 5,7.

Ejemplo 2

Preparación de ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico

Se preparó ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 con los materiales de partida apropiados.

A continuación se muestra un diagrama de flujo de este procedimiento.



Ejemplo 3

Preparación de ácido N-(2-hidroxibenzoil)-10-amino)-decanoico

5 Se calentaron 55,6 g (0,123 moles) de carsalam (disponible de Nipa Laboratories de Wilmington, DE), 116,7 g (0,123 moles) de 8-bromooctilmalonato de dietilo (disponible de Allied Signal, Inc. de Morristown, NJ) y 400 ml de dimetilacetamida (DMA) (disponible de Sigma-Aldrich) hasta aproximadamente 75°C. Se añadieron 39,26 g (0,137 moles) de carbonato de sodio (disponible de J.T. Baker de Phillipsburg, NJ) en 5 porciones durante 40 minutos y se calentó la reacción durante 4 horas adicionales. Se separaron los sólidos por filtración a 50°C y se diluyó el filtrado con 477,5 ml de agua desionizada durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 20,5°C y se separaron los sólidos resultantes por filtración, se lavaron con agua adicional y se secaron a vacío a 48°C.

10 Se combinó esta muestra con otras muestras preparadas mediante el procedimiento anterior para la siguiente etapa. Se agitaron 323,9 g del éster dietílico con 299 g de hidróxido de sodio al 50% (p/p) (disponible de J.T. Baker) y 650 ml de agua desionizada. Se calentó la mezcla hasta 82,5°C durante 9 horas y se monitorizó mediante HPLC. Se añadió lentamente esta disolución de hidrólisis a una mezcla de 368,9 g de ácido clorhídrico concentrado (disponible de J.T. Baker) y 1 litro de agua desionizada. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y se separaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron al aire.

ES 2 386 263 T3

5 Se calentaron 90,0 g del diácido producido anteriormente y 500 ml de xilenos (disponible de Sigma-Aldrich) hasta reflujo durante 18 horas. Se eliminó cualquier cantidad de agua residual mediante destilación antes de alcanzarse el reflujo. A 107,5°C, fue evidente el desprendimiento de gas. Se monitorizó la reacción mediante la recogida de dióxido de carbono en una trampa de hidróxido de sodio. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se recogieron los cristales resultantes mediante filtración. Se confirmó la estructura del compuesto final mediante ¹H-RMN.

Datos analíticos:

10 Se preparó una muestra para análisis mediante HPLC disolviendo aproximadamente 1 mg de la muestra por ml de acetonitrilo acuoso al 60% (p/p). El tamaño de inyección fue de 20 µl. Se observó un tiempo de retención de 20,75 minutos en las siguientes condiciones.

Columna: Higgins CLYPEUS Phenyl

Tamaño de partícula: 5 µm

Longitud de columna: 15 cm

Diámetro de columna: 4,6 mm

Fase móvil A: metanol, agua, ácido acético (350:650:5)

Fase móvil B: metanol, agua, ácido acético (950:50:5)

15 Velocidad de flujo: 0,7 ml por minuto

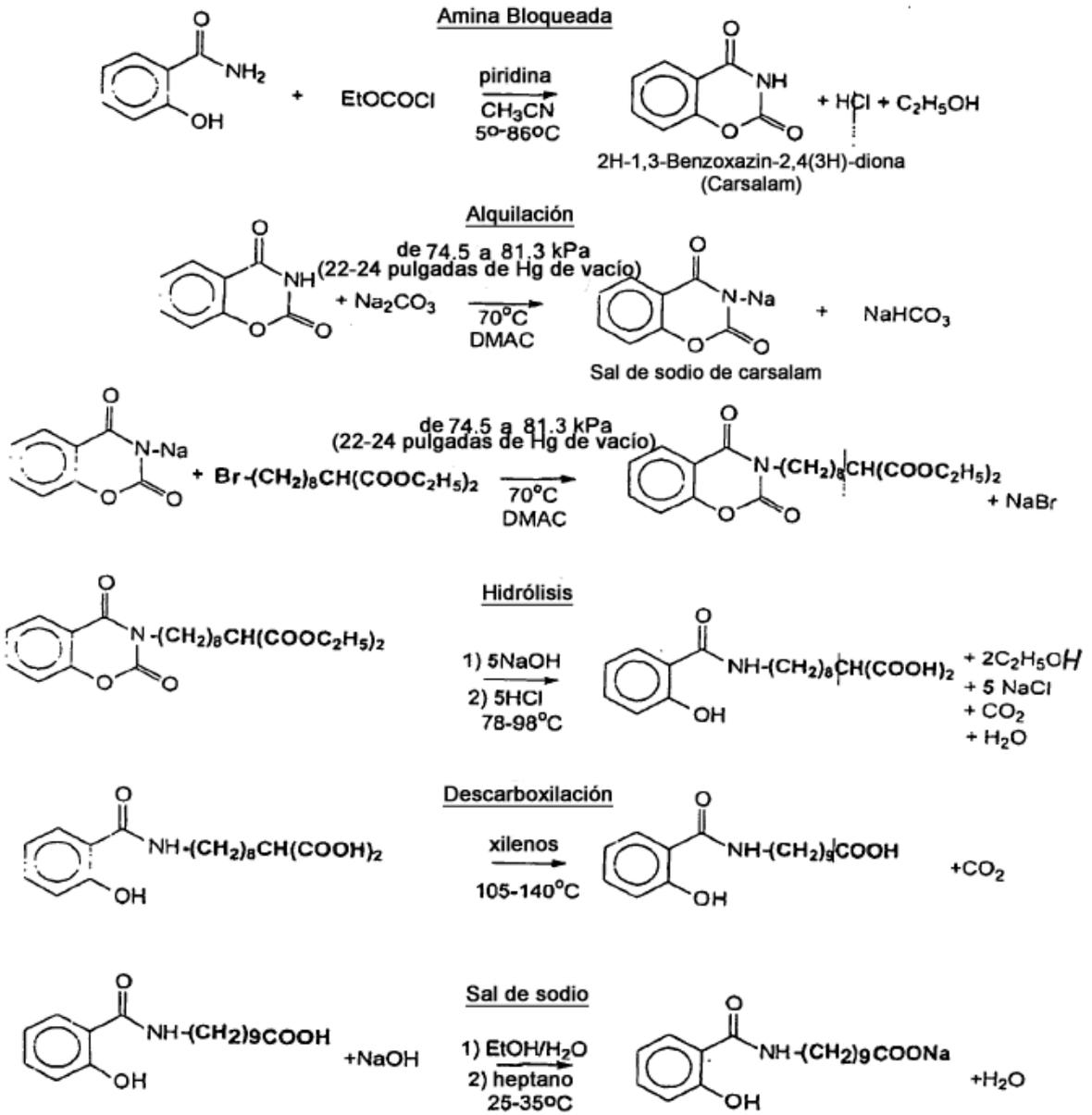
Temperatura de columna: ambiental

Detector: UV 244 nm

20 Programa: El programa de HPLC comenzó con fase móvil A al 100% durante un periodo de lavado de 8 minutos, entonces se inyectó la muestra. Al mismo tiempo que se inyectaba la muestra, se comenzó un gradiente lineal que cambió a fase móvil B al 100% durante un periodo de 30 minutos. Se mantuvo la fase móvil B al 100% durante 5 minutos, entonces se usó un gradiente lineal para volver a fase móvil A al 100% en 2 minutos. Se repitió el ciclo de lavado de 8 minutos antes que se inyectara la siguiente muestra.

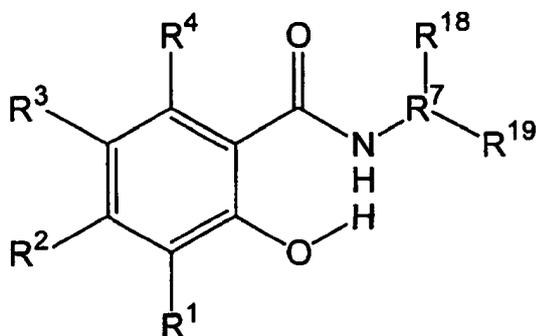
25 Análisis mediante ¹H-RMN: (d₆-DMSO), 300 MHz: δ 12,40, s, 1H (COOH); δ 8,8, t, 1H (NH); δ 7,85, dd, 1H (H en orto con respecto al hidroxilo); δ 7,4, dt, 1H, (H en para con respecto a la amida); δ 6,9, t, 1H, (H en para con respecto al hidroxilo); δ 3,25, q, 2H (CH₂ adyacente a NH); δ 2,20, t, 2H (CH₂ adyacente a COOH); δ 1,51, m, 4H (CH₂ alifático en beta con respecto a NH y CH₂ en beta con respecto a COOH); δ 1,29, m, 10H (CH₂ alifático restante).

A continuación se muestra un diagrama de flujo de este procedimiento.



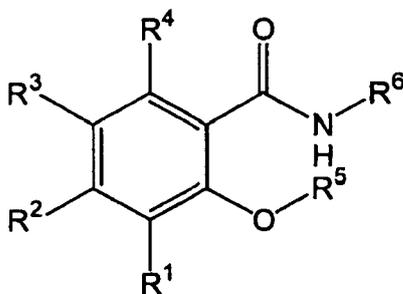
REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de una salicilamida alquilada de fórmula

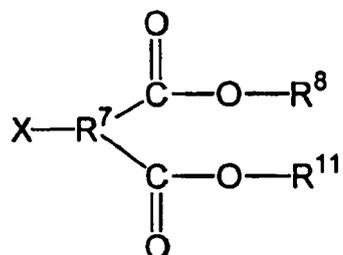


- 5 a partir de una salicilamida protegida y activada que se protege para impedir la reacción del resto hidroxilo y se activa en el átomo de nitrógeno del grupo amida, comprendiendo el método las etapas de:

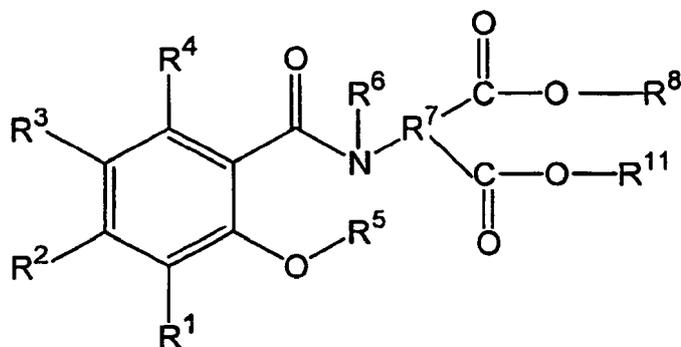
(a) alquilar una salicilamida protegida y activada que tiene la fórmula



en el átomo de nitrógeno del grupo amida con un agente alquilante de dicarboxilato de fórmula



- 10 para formar una salicilamida dicarboxilada protegida y activada de fórmula



en la que

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno; halógeno; alcoxilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente con -OH o F; -OH; alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente con -OH o F; -COOH; -OC(O)CH₃; -SO₃H; nitrilo; o -NR⁹R¹⁰;

R⁵ es un grupo protector;

R⁶ es un grupo activante; o

R⁵ y R⁸ se combinan para formar un grupo cíclico sustituido o no sustituido;

R⁷ es un alquileo C₁-C₂₀ lineal o ramificado;

5 R⁷ está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄, alqueno con hasta 4 átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno, -OH, alcoxilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o vinilo;

R⁷ está interrumpido opcionalmente con arilo, heteroarilo, vinilo, oxígeno, nitrógeno o azufre;

R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ u oxígeno;

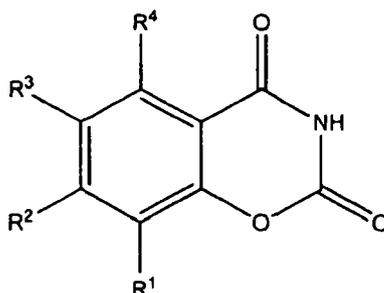
10 R¹⁸ es hidrógeno;

R¹⁹ es -COOH o una sal del mismo;

X es un grupo saliente adecuado; y

(b) (i) desproteger, (ii) desactivar y (iii) descarboxilar la salicilamida dicarboxilada protegida y activada para formar la salicilamida alquilada.

15 2. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida protegida y activada tiene la fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se definieron en la reivindicación 1.

3. Método según la reivindicación 1, en el que la razón molar de salicilamida protegida y activada con respecto al agente alquilante de dicarboxilato es de desde 1:1 hasta 1:0,5.

20 4. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa de alquilación se realiza en presencia de una base.

5. Método según la reivindicación 4, en el que la razón molar de la base con respecto a salicilamida protegida y activada es superior a 1.

25 6. Método según la reivindicación 5, en el que la base es piridina, picolina, tetrametilguanidina, trietilamina, diisopropiletilamina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

7. Método según la reivindicación 6, en el que la base es carbonato de sodio.

8. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de desde 40 hasta 80°C.

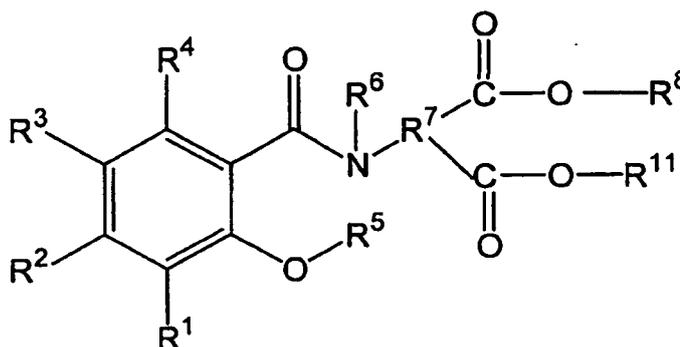
30 9. Método según la reivindicación 8, en el que la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de desde 60 hasta 80°C.

10. Método según la reivindicación 1, en el que desproteger y desactivar la salicilamida dicarboxilada protegida y activada comprende realizar hidrólisis básica e hidrólisis ácida en la salicilamida dicarboxilada protegida y activada.

35 11. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa de desprotección, desactivación y descarboxilación comprende realizar hidrólisis básica e hidrólisis ácida en la salicilamida dicarboxilada protegida y activada.

12. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa de desprotección comprende hidrólisis.

13. Método según la reivindicación 12, en el que la etapa de desprotección comprende hidrólisis básica.
14. Método según la reivindicación 13, en el que la etapa de desactivación comprende neutralización.
15. Método según la reivindicación 1, que comprende además hidrolizar uno o más restos carboxilo de la salicilamida dicarboxilada tras las etapas (b)(i) y (b)(ii) para formar el ácido libre de la salicilamida dicarboxilada.
16. Método según la reivindicación 15, en el que la etapa de descarboxilación se realiza tras las etapas de desprotección, desactivación e hidrolización.
17. Método según la reivindicación 1, en el que descarboxilar comprende calentar la salicilamida dicarboxilada en un disolvente orgánico hasta una temperatura que oscila entre 140 y 200°C.
18. Método según la reivindicación 17, en el que el disolvente orgánico tiene un punto de ebullición de al menos 110°C.
19. Método según la reivindicación 17, en el que el disolvente orgánico se selecciona de xilenos, tolueno, heptano, dimetilacetamida, dimetilformamida, metilsulfóxido, isoparafinas, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
20. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida alquilada es ácido N-(2-hidroxibenzoil)-7-amino)heptanoico o una sal del mismo.
21. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida alquilada es ácido N-(2-hidroxibenzoil)-8-amino)octanoico o una sal del mismo.
22. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida alquilada es ácido N-(2-hidroxibenzoil)-10-amino)decanoico o una sal del mismo.
23. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida alquilada es ácido N-(2-hidroxibenzoil)-4-amino)butírico o una sal del mismo.
24. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida alquilada es ácido N-(2-hidroxibenzoil)-8-amino)octanoico o una sal del mismo.
25. Método según la reivindicación 1, en el que la salicilamida alquilada es ácido N-(2-hidroxibenzoil)-8-amino)octanoico o una sal del mismo.
26. Compuesto que tiene la fórmula



en la que

- R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno; halógeno; alcoxilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -OH; alquilo C_1 - C_4 , sustituido opcionalmente con -OH o F; -COOH; -OC(O)CH₃; -SO₃H; nitrilo; o -NR⁹R¹⁰;
- R^5 es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃, bencilo, sililo, tetrahidropiraniilo y metilencalcoxilo;
- R^6 es un grupo activante seleccionado del grupo que consiste en -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -S(O)₂CH₃ y -S(O)₂CF₃; o
- R^5 y R^6 se combinan para formar un grupo cíclico sustituido o no sustituido;
- R^7 es un alquileo C_1 - C_{20} lineal o ramificado,

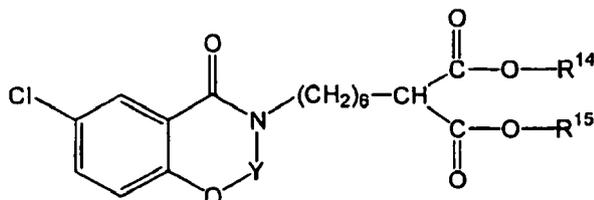
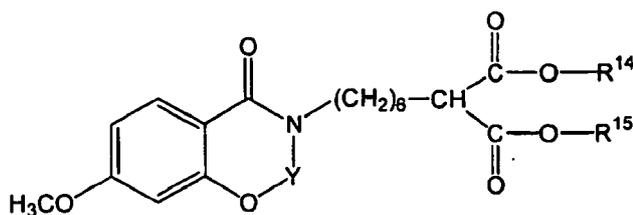
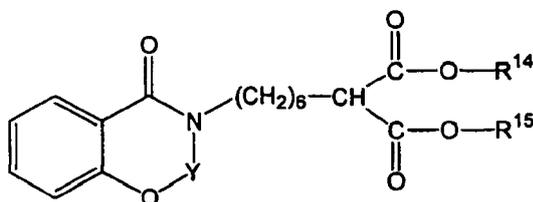
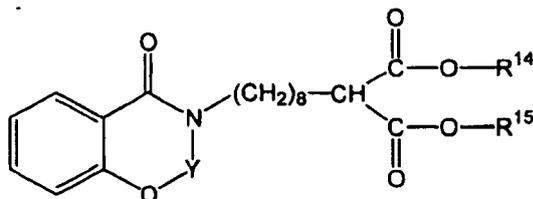
R⁷ está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄, alqueno con hasta 4 átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno, -OH, alcoxilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo o vinilo;

R⁷ está interrumpido opcionalmente con arilo, heteroarilo, vinilo, oxígeno, nitrógeno o azufre;

R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄; y

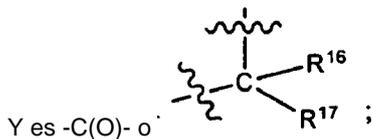
5 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ u oxígeno.

27. Compuesto según la reivindicación 26, seleccionado de



10

en las que



R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente alquilo C₁-C₄; y

R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o alquino C₂-C₄.

15 28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que Y es -CH₂-.

29. Compuesto según la reivindicación 27, en el que Y es -C(O)-.

30. Compuesto según la reivindicación 27, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente metilo o etilo.