

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 174**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80 (2006.01)

C07C 49/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2008** **E 08806486 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **30.06.2010** **EP 2200993**

54 Título: **Proceso de preparación de benzofuranos**

30 Prioridad:

02.10.2007 GB 0719180

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2013

73 Titular/es:

CAMBREX KARLSKOGA AB (100.0%)
S-691 85 KARLSKOGA, SE

72 Inventor/es:

EKLUND, LARS

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

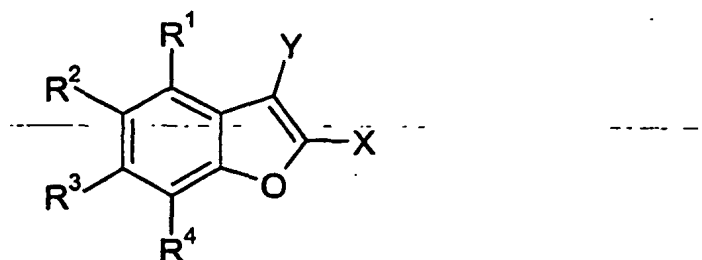
ES 2 395 174 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de benzofuranos

- 0001 La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de diversos benzofuranos por reacción de un arilhidroxilamina y una cetona, y el uso de tales benzofuranos en la síntesis de compuestos por ejemplo, medicamentos, que contienen tales núcleos, por ejemplo, fármacos antiarrítmicos tales como Dronedarona (N-{2-(n-butil)-3-[4-(3-dibutilamino-propoxi)-benzoil]-benzofuran-5-il}metano-sulfonamida).
- 0002 Dronedarona es un medicamento anti-arritmia Clase III para la prevención de arritmias cardíacas tales como la fibrilación auricular (FA). La FA es una afección que se caracteriza por un latido irregular del corazón y se produce cuando las aurículas (las cámaras superiores del corazón) se contraen muy rápidamente. Esto hace que las cámaras inferiores del corazón, los ventrículos, se contraigan caóticamente de modo que la sangre es bombeada al cuerpo de forma ineficiente lo que puede llevar al daño tisular e incluso la muerte.
- 0003 Dronedarona se prepara mediante un procedimiento por etapas que implica la síntesis de una serie de productos intermedios, incluyendo 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.
- 0004 2-Butil-3-aroilo-5-nitrobenzofuranos se sintetizan típicamente mediante acilación de Friedel-Craft de 3-no sustituidos 2-butil-5-nitrobenzofuranos. Tales reacciones se describen en las patentes US 5,223,510 y US 5,854,282, el documento de patente Japonesa JP 2002-371076 y la solicitud de patente internacional WO 2007/140989.
- 0005 Las reacciones de acilación de Friedel-Crafts tienen varias desventajas en la química de proceso, particularmente cuando el proceso se lleva a cabo en una fabricación a gran escala. Las desventajas de las reacciones de acilación de Friedel-Crafts en la química del proceso incluyen el uso de disolventes halogenados y/o el uso de catalizadores de haluros metálicos, ambos de los cuales están asociados con riesgos ambientales y/o cargas económicas.
- 0006 Varios métodos para la preparación de 3-no sustituidos 2-butil-5-nitrobenzofuranos son también conocidos. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2007/140989 describe la producción de un benzofurano a través de un reordenamiento pericíclico de un intermedio O-fenil-oxima. En esta reacción, el benzofurano es preparado de 4-cloronitrobenzoceno y 2-hexanona oxima por medio de un proceso de dos pasos. En primer lugar, el 4-cloronitrobenzoceno y la oxima son reaccionados bajo condiciones básicas (alcalinas) para proporcionar un producto intermedio O-fenil-oxima. El intermedio así formado es extraído a continuación (es decir, separado) antes de convertirse (bajo condiciones ácidas) en el correspondiente benzofurano.
- 0007 El artículo de la revista European Journal of Organic Chemistry, Vol. 9, páginas 1491 - 1509 por Takeda et al (ISSN: 1434-193X) describe diversas reacciones, incluyendo la reacción de una cierta fenilhidroxilamina con una cierta monocetona para producir un intermedio O-fenil-oxima, cuyo intermedio puede ser reaccionado de forma separada para formar un benzofurano a través de una reacción de reordenamiento intramolecular.
- 0008 Sin embargo, el mencionado artículo de Takeda *et al* describe que es crucial que un reactivo de acilación debe ser empleado para promover el reordenamiento intramolecular para producir el intermedio de benzofurano.
- 0009 Además, no hay ninguna divulgación en el mencionado artículo de Takeda *et al* de la reacción de una fenilhidroxilamina con una dicetona, para formar finalmente un benzofurano 3-acil. Además, no hay ninguna divulgación de la reacción de una 4-nitrofenilhidroxilamina con una cetona (mono- o dicetona) para formar finalmente un benzofurano. Más aún, no hay ninguna divulgación de una reacción entre una fenilhidroxilamina con una cetona (mono- o dicetona) en la que se forme un benzofurano sin necesidad de aislar el intermedio O-fenil-oxima formado.
- 0010 Existe una necesidad de reacciones alternativas que formen benzofurano que proporcionen la producción más eficiente de benzofuranos y/o permitan la preparación de 3-aroilbenzofuranos sin necesidad de una etapa de acilación de Friedel-Crafts.
- 0011 El anuncio o discusión de un documento aparentemente publicado antes en esta especificación no necesariamente debe ser tomado como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o del conocimiento general común.
- 0012 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I,



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 independientemente representan hidrógeno, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{x1}$, $-\text{OR}^{x2}$, $-\text{SR}^{x3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{x4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x5}$, $-\text{N}(\text{R}^{x6})\text{R}^{x7}$, $-\text{N}(\text{R}^{x8})\text{C}(\text{O})\text{R}^{x9}$, $-\text{N}(\text{R}^{x10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x11}$ o R^{x12} ;

X representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos halo;

5 Y representa o $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$;

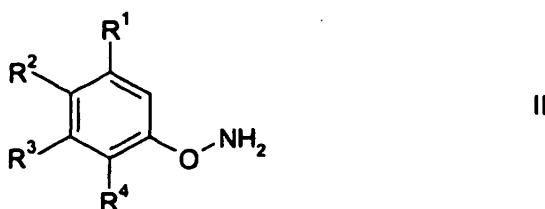
Z representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SR}^{a3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{a4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a5}$, $-\text{N}(\text{R}^{a6})\text{R}^{a7}$, $-\text{N}(\text{R}^{a8})\text{C}(\text{O})\text{R}^{a9}$, $-\text{N}(\text{R}^{a10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a11}$ y R^{a12} ;

R^a representa un grupo oxi-protector, hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ y $-\text{N}(\text{R}^{b2})\text{R}^{b3}$;

10 R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} , R^{x10} , R^{a1} , R^{a3} , R^{a6} , R^{a7} , R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{b1} , R^{b2} y R^{b3} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos halo;

R^{x4} , R^{x5} , R^{x11} , R^{x12} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a11} y R^{a12} representan independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos halo;

cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



15 o una sal o solvato del mismo o un derivado protegido en el que se protege la fracción de hidroxilamina ya sea con un grupo amino-protector o un grupo imino-protector que forma un grupo hidroxilamina protegido que es $-\text{ON}=\text{C}(\text{R}^{q1})\text{OR}^{q2}$ (en el que R^{q1} y R^{q2} representan independientemente alquilo C_{1-8}), y en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



20 o una sal o solvato del mismo, en donde Y y X son como se han definido anteriormente, cuyo procedimiento se denomina en adelante como "el proceso de la invención".

25 0013 En una primera realización de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define aquí anteriormente, pero que se caracteriza porque Y representa $-\text{C}(\text{O})\text{Z}$, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula II como se define aquí anteriormente, o un derivado protegido o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula III como se define aquí anteriormente, pero en el que Y representa $-\text{C}(\text{O})\text{Z}$.

30 0014 En una realización adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define aquí anteriormente, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula II como se define aquí anteriormente, o un derivado protegido o sal del mismo, con un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo como un procedimiento de "un solo recipiente".

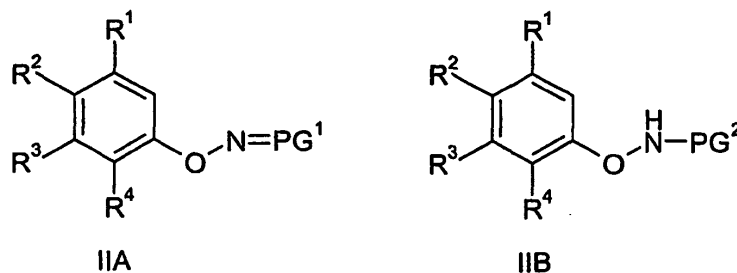
0015 En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define aquí anteriormente, pero caracterizado porque R^2 representa $-\text{NO}_2$, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula II como se define aquí anteriormente, o un derivado protegido o una sal del mismo, pero en el que R^2 representa $-\text{NO}_2$, con un compuesto de fórmula III como se define aquí anteriormente.

0016 En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el proceso se lleva a cabo en ausencia de un reactivo de acilación. Por ejemplo, cuando el proceso de la invención procede a través de un intermedio de fórmula XXIV (como se define más adelante), entonces ese intermedio no es reaccionado primero en presencia de un reactivo de acilación (tal como anhídrido trifluoroacético o triflato trifluoroacetil) para formar un intermedio *N*-acilado con el fin de promover la ciclación pericíclica para formar el compuesto de fórmula I.

0017 Las realizaciones antes mencionadas de la invención también se refieren en la presente memoria como el "proceso de la invención".

0018 El proceso de la invención puede realizarse empleando sales, solvatos o derivados protegidos de los compuestos de fórmulas II y III. Los compuestos de fórmula I que pueden ser producidos por ello pueden o no ser producidos en forma de una sal o un solvato (por ejemplo correspondiente) o un derivado protegido de ellos.

0019 Por ejemplo, se declara específicamente antes que un derivado protegido o sal de un compuesto de fórmula II pueden emplearse en el proceso. En este aspecto, las sales específicas que se pueden mencionar incluyen sales de ácidos, tales como sales de haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl) y grupos protectores específicos que pueden ser mencionados incluyen grupos protectores adecuados para la fracción de hidroxilamina, tales como grupos imino-protector o grupos amino-protector, por ejemplo como se define por los compuestos de fórmula IIA y IIB,



respectivamente, en donde:

PG1 representa un grupo imino-protector (es decir, un grupo protector para la fracción amino que resulta en un grupo funcional imino), tales como $=\text{C}(\text{R}^{q1})\text{OR}^{q2}$ (formando así un grupo hidroxilamina protegido que es $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{q1})\text{OR}^{q2}$), en el que R^{q1} y R^{q2} representan independientemente alquilo C_{1-6} , y más preferiblemente representan alquilo C_{1-3} . Más preferiblemente R^{q1} representa metilo y/o R^{q2} representa etilo (formando así, por ejemplo, un compuesto de fórmula IIA en la que el grupo protegido de hidroxilamina es $-\text{ON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$). Como se indica en lo sucesivo, los compuestos de fórmula IIA pueden existir como isómeros geométricos, es decir, isómeros *cis* y *trans* sobre el doble enlace imino;

PG2 representa un grupo protector de amino (es decir, un grupo protector que da lugar a que la fracción amino sea un grupo amino secundario) tal como un grupo protector que proporciona una amida (por ejemplo, *N*-acetilo), *N*-alquilo (por ejemplo, *N*-alilo o *N*-bencilo opcionalmente sustituido), *N*-sulfonilo (por ejemplo, *N*-bencenosulfonil opcionalmente sustituido) o, más preferiblemente un carbamato o urea.

0020 Por lo tanto, PG2 puede representar:

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{t1}$ (en el que R^{t1} representa preferiblemente alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido);

alquilo C_{1-6} , cuyo grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de arilo opcionalmente sustituido;

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{t2}$ (en el que R^{t2} representa preferiblemente arilo opcionalmente sustituido); o, preferiblemente, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{t3}$ (en el que R^{t3} representa preferiblemente arilo opcionalmente sustituido o, más preferiblemente, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-4}), por ejemplo *tert*-butilo (formando así, por ejemplo, un grupo protector *tert*-butoxicarbonilo, es decir, cuando se toman juntos con la fracción amino, un grupo *tert*-butilcarbamato);

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{t4})\text{R}^{t5}$ (en el que, preferentemente, R^{t4} y R^{t5} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{t6}$, y R^{t6} representa alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido).

0021 Cuando se usa aquí (por ejemplo, en el contexto de grupos protectores tales como los definidos por PG²), el término "arilo opcionalmente sustituido" preferiblemente se refiere a "fenilo opcionalmente sustituido", en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente entre halo, -NO₂, -OH y/o -OC₁₋₆ alquilo.

5 0022 Cuando se emplean derivados protegidos de compuestos de fórmula II en el proceso de la invención, entonces se prefiere que se empleen compuestos de fórmula IIA.

10 0023 Ventajosamente, cuando se emplean en el proceso de la invención derivados protegidos de compuestos de fórmula II (por ejemplo, compuestos de fórmula IIA o IIB) o sales de compuestos de fórmula II (por ejemplo, sales ácidas tales como una sal de haluro de hidrógeno, por ejemplo, HCl), entonces la etapa de desprotección al compuesto desprotegido de fórmula II, o la etapa de neutralización (por ejemplo, por basificación de la sal ácida) a la base libre del compuesto de fórmula II, no necesita realizarse por separado, por ejemplo, antes del proceso de la invención. Dichos pasos pueden realizarse ventajosamente en el mismo "recipiente" que el proceso de la invención, es decir, la desprotección o neutralización puede ocurrir mientras la reacción del proceso de la invención se produce también, proporcionando de este modo compuestos de fórmula I que no están en forma protegida y/o ni en forma de sal.

15 0024 A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo como se definen aquí pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente (es decir un mínimo de tres) de átomos de carbono, de cadena ramificada, y/o cíclica. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquilo también pueden ser parte cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser insaturados.

20 0025 El término "arilo", cuando se usa aquí, incluye grupos C₆₋₁₀. Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y, cuando son policíclicos, pueden ser total o parcialmente aromático. Grupos arilo C₆₋₁₀ que pueden ser mencionados incluyen fenilo, naftilo, y similares. Para evitar dudas, el punto de unión de los sustituyentes en los grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo de carbono del sistema de anillo.

25 0026 El término "heteroarilo", cuando se usa aquí, incluye grupos heteroarilo de 5- a 14-elementos contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Tal grupo heteroarilo puede comprender uno, dos o tres anillos, de los cuales al menos uno es aromático. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo pueden, donde sea apropiado, estar situados en cualquier átomo en el sistema anular, incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser *via* cualquier átomo en el sistema anular, incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Ejemplos de grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen piridilo, pirrolilo, quinolinilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, indolilo, pirazinilo, indazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo.

0027 El término "halo", cuando se usa aquí, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

35 0028 Se indica en este documento que R^a puede representar un grupo oxi-protector. Grupos oxi-protectores que pueden mencionarse incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkil-sililo (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, -C(O)R^{t1}, alquilo C₁₋₆ (cuyo grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo opcionalmente sustituido, formando así un grupo alquilarilo), -S(O)₂R^{t2}, -C(O)OR^{t3} y -C(O)N(R^{t4})R^{t5}, en el que R^{t1}, R^{t2}, R^{t3}, R^{t4} y R^{t5}, así como los sustituyentes preferidos opcionales en cualquier grupo arilo relevante, son como se ha definido anteriormente. El experto apreciará que en los compuestos de fórmula I, cuando R^a representa alquilo C₁₋₆, algunos de estos grupos pueden ser considerados grupos protectores (por ejemplo, grupos alílicos). Otros grupos oxi-protectores incluyen sales, por ejemplo una sal de metal inorgánico, tal como una de grupo II o, preferiblemente, una sal de metal de grupo I (por ejemplo, una sal de sodio o potasio, formando así por ejemplo un grupo -O⁻Na⁺ o -O⁻K⁺ fracción).

45 0029 La mayoría de grupos oxi-protectores preferidos incluyen grupos -C(O)R^{t1}, preferiblemente en el que R^{t1} representa un grupo alquilo C₁₋₆, formando así un grupo alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metil- y etilcarbonilo), y grupos alquilarilo (por ejemplo, bencilo opcionalmente sustituido como se definió aquí anteriormente). Es más preferible que, cuando Ra representa un grupo oxi-protector, entonces representa un grupo alquilarilo, especialmente un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido como se define aquí, pero preferiblemente no substituido.

50 0030 Los compuestos empleados en o producidos por los procesos descritos aquí (es decir, los relacionados con el proceso de la invención) pueden presentar tautomerismo. El proceso de la invención abarca por lo tanto el uso o la producción de dichos compuestos en cualquiera de sus formas tautómeras, o en mezclas de cualquiera de tales formas.

55 0031 De manera similar, los compuestos empleados en o producidos por los procesos descritos en este documento (es decir, los que involucran el proceso de la invención) también pueden contener uno o más átomos de carbono

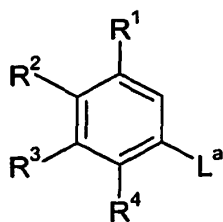
asimétricos y por tanto pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros, y pueden exhibir actividad óptica. El proceso de la invención por lo tanto abarca el uso o la producción de dichos compuestos en cualquiera de sus formas ópticas o diastereoisoméricas o en mezclas de cualquiera de tales formas.

0032 Además, los compuestos empleados en o producidos por los procesos descritos aquí (por ejemplo, compuestos de fórmula IIA como se definió anteriormente) pueden contener enlaces dobles y por lo tanto pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) sobre cada enlace doble individual. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyan dentro del alcance de la invención.

0033 Según un aspecto adicional de la invención, se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de fórmula II y III (o sus derivados), así como procesos para la preparación de compuestos intermedios para compuestos de fórmula II y III.

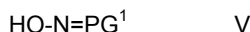
0034 Se pueden preparar compuestos de fórmula II, o sus sales, por desprotección de un compuesto correspondiente de fórmula IIA o IIB, en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para la desprotección de compuestos de fórmula IIA, pueden emplearse condiciones estándar de hidrólisis, por ejemplo, presencia de un ácido (por ejemplo, un haluro de hidrógeno, tal como HBr o, preferentemente, HCl) en una solución acuosa (el ácido también puede ser un ácido inorgánico tal como fosforoso o sulfúrico). Tales condiciones pueden dar lugar a una sal de un (derivado no-protégido de un) compuesto de fórmula II (por ejemplo, una sal de haluro de hidrógeno relevante), o, la versión de base libre de tal compuesto de fórmula II (por ejemplo, cuando la forma de sal es neutralizada, por ejemplo, mediante basificación).

0035 Se pueden preparar compuestos de fórmula IIB o, preferiblemente, IIA por reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde L^a representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo sulfonato (por ejemplo $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$) o, más preferiblemente halo (por ejemplo bromo, flúor o, preferiblemente, cloro), y R^1 , R^2 , y R^4 son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula V (en el caso de la preparación de compuestos de fórmula IIA),



en donde PG^1 es como se ha definido aquí anteriormente, o un compuesto de fórmula VI (en el caso de la preparación de compuestos de fórmula IIB),



en donde PG^2 es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en condiciones estándar de reacción de sustitución aromática. Por ejemplo, la reacción de sustitución aromática puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar (como dimetilformamida). En este contexto, otros disolventes apróticos polares que pueden mencionarse incluyen tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, éter dietílico y dioxano. Sin embargo, se ha encontrado ahora que esta etapa del proceso también puede realizarse en una mezcla de disolventes, sólo uno de los cuales es un disolvente aprótico polar (y el otro es un disolvente no polar). Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal en presencia de un disolvente no polar, como un disolvente aprótico no polar, que se emplea además del disolvente aprótico polar como se ha definido anteriormente (y que es preferiblemente dimetilformamida). Disolventes apróticos no polares preferidos incluyen tolueno, pero pueden ser cualquier disolvente que se puede emplear para extraer compuestos de fórmula V o VI (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción tal como se define en lo sucesivo).

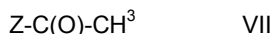
0036 Ventajosamente, en este aspecto de la invención (es decir, el proceso para la preparación de compuestos de fórmula IIA o IIB), una solución que contiene el compuesto de fórmula V o VI (el que se emplee), por ejemplo una solución obtenida mediante la extracción de una mezcla de reacción (después de la preparación de los compuestos de fórmula V o VI), no necesita ser concentrada por la evaporación parcial o completa del disolvente (es decir, ventajosamente, el disolvente no necesita ser eliminado). Más bien, un disolvente aprótico polar (por ejemplo DMF), puede preferiblemente añadirse directamente a una solución del compuesto de la fórmula V o VI sin la eliminación

completa (y más preferiblemente, sin ninguna eliminación) de cualquier disolvente no polar, por ejemplo el que se emplea en la extracción.

0037 Ciertos compuestos (y/o procesos para obtener compuestos) de la fórmula III son nuevos *per se*. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente, pero en la que Y representa -C(O)-Z. Preferiblemente, dicho compuesto de fórmula III es también uno en el que representa butilo (por ejemplo, n-butilo). Tales intermedios, que pueden ser nuevos, pueden emplearse ventajosamente en el procedimiento de la invención.

0038 Los compuestos de fórmula III en la que Y representa -C(O)-Z pueden ser preparados por:

(i) reacción de un compuesto de formula VII,

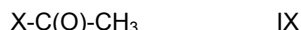


en donde Z es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de formula VIII,



en donde L1 representa un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo bromo, cloro o yodo) o, más preferiblemente, -OC₁₋₆ alquilo (por ejemplo, -OCH₃ o, preferiblemente, -OCH₂CH₃), y X es como se ha definido anteriormente, preferiblemente en la presencia de una base adecuada, tal como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, KH, CaH₂ o, preferiblemente, NaH), una base de organolitio (por ejemplo, *n*-, *s*- o *t*-butillitio o, preferiblemente, diisopropilamida de litio), otra base basado en metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, *t*-BuONa, *t*-BuOK o, preferiblemente, CH₃ONa), o mezclas de bases, y (un) disolvente(s) adecuado (tal como tetrahidrofurano (THF), tolueno y/o dimetilformamida; un disolvente aprótico polar tal como THF es particularmente preferido) bajo condiciones estándar, tal como a temperatura ambiente o temperatura elevada, tal como unos 65°C;

(ii) reacción de un compuesto de formula IX,

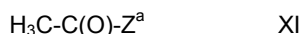


donde X es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de formula X,



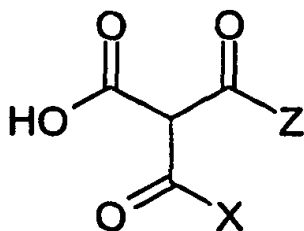
en donde Z y L1 son como se han definido anteriormente, por ejemplo bajo condiciones de reacción tales como las descritas anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa de proceso (i) anterior);

(iii) para compuestos de fórmula III, en donde que Y representa -C(O)-Z y Z representa arilo o heteroarilo sustituido por -OH, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XI,



en donde Z^a representa arilo o heteroarilo sustituido con -OC(O)-X (en el que X es como se ha definido anteriormente), con base, por ejemplo una base y condiciones de reacción tales como las definidos aquí anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa del proceso (i) anterior). Para evitar dudas, el sustituyente -O-C(O)-X del compuesto de fórmula XI se convierte en el sustituyente -OH del compuesto de fórmula III;

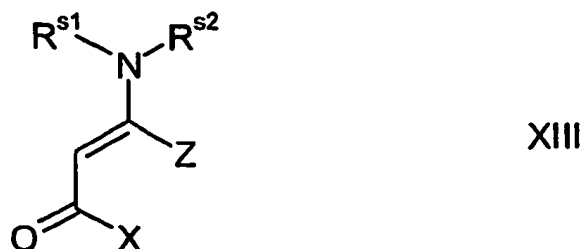
(iv) descarboxilación de un compuesto de fórmula XII,



XII

o un derivado protegido (por ejemplo un -C(O)OH protegido) del mismo (tal como un éster de un -C(O)OH), en donde X y Z son como se han definido anteriormente, bajo condiciones de reacción de descarboxilación estándar conocidas por los expertos en la materia;

(v) hidrólisis de un compuesto de fórmula XIII,



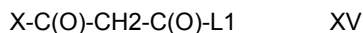
en donde R^{s1} y R^{s2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o R^{s1} y R^{s2} están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos necesariamente, un grupo heterocicloalquilo de 4- a 8-elementos (por ejemplo, 5- o 6-elementos) (que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, tal como un nitrógeno adicional o un heteroátomo de oxígeno, y que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo o alquilo C_{1-6}), tal como un anillo de piperidinilo o pirrolidinilo, y X y Z son como se han definido anteriormente, en condiciones estándar, por ejemplo en la presencia de un ácido acuoso (por ejemplo, una solución acuosa de un haluro de hidrógeno);

(vi) para compuestos de fórmula III en el que Z representa preferiblemente arilo (por ejemplo fenilo) sustituido (preferiblemente en la posición *orto* o, más preferiblemente en la posición *para*) con $-SRA3$, $-N(RA6)Ta7$ o, preferiblemente, $-OR^a$, reacción de un compuesto de fórmula XIV,



en donde Z es como se ha definido anteriormente, y representa preferiblemente arilo (por ejemplo fenilo) sustituido (preferiblemente en la posición *orto*-, más preferiblemente en la posición *para*) con $-SR^{a3}$, $-N(R^{a6})R^{a7}$ o, preferiblemente, $-OR^a$ y R^a , R^{a3} , R^{a6} y R^{a7} son como se han definido anteriormente, ya sea con:

(A) un compuesto de fórmula XV,



o un derivado protegido (por ejemplo, acetal) del mismo, en donde X es como se ha definido anteriormente, y L1 es como se ha definido anteriormente y preferiblemente representa halo (por ejemplo bromo o, preferiblemente, cloro), o

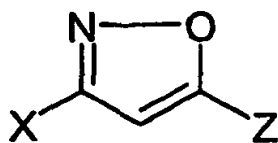
(B) un compuesto de fórmula XVI,



o un derivado protegido (por ejemplo acetal) del mismo, en donde X es como se ha definido aquí anteriormente,

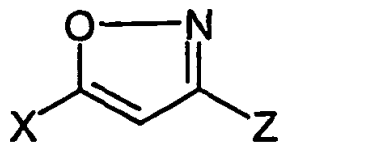
bajo condiciones de reacción estándar conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, bajo condiciones de reacción de acilación de Friedel-Crafts, por ejemplo, en la presencia de un ácido adecuado tal como un ácido prótico (por ejemplo ácido sulfúrico) o, preferiblemente, un ácido de Lewis, tal como $AlCl_3$. La persona experta apreciará que cuando un derivado protegido (por ejemplo, un derivado protegido del acetal) de un compuesto de fórmula XV o XVI se emplea, el compuesto resultante de fórmula III puede necesitar ser desprotegido bajo condiciones estándar. Los grupos protectores que pueden ser empleados incluyen acetales, que pueden proteger cualquier grupo carbonilo presente. Derivados de acetales de compuestos de fórmula XV o XVI que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula $X-C(OR^{v1})_2CH_2-C(O)-L^1$ y $X-C(OR^{v1})_2-CH_2-CN$, en el que cada R^{v1} representa independientemente alquilo C_{1-6} , o, los dos grupos R^{v1} pueden estar unidos entre sí para formar, junto con los átomos de oxígeno a los que están necesariamente unidos, un anillo de 4 a 7 elementos (por ejemplo, 5 ó 6 elementos) (es decir, un acetal cíclico). Tales grupos protectores de acetal pueden ser introducidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula XV o XVI en la presencia de un alcohol apropiado (por ejemplo de fórmula $HO-R^{v1}$) o un diol (por ejemplo de fórmula $HO-R^{v1}-R^{v1}-OH$, en el que los grupos R^{v1} relevantes están unidos entre sí) en el caso de la formación de acetales cíclicos, bajo condiciones de ácido apropiado o base de catálisis. Tales grupos protectores de acetal se pueden eliminar en condiciones estándar, por ejemplo por hidrólisis por ejemplo, en la presencia de ácido;

(vii) reducción de un compuesto de fórmula XVIIA,



XVIA

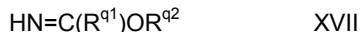
o un compuesto de fórmula XVIB



XVIB

en donde (en ambos casos) X y Z son como se han definido aquí anteriormente, en la presencia de ácido acuoso, bajo condiciones estándar, por ejemplo, la reducción mediante hidrogenólisis, que se puede realizar en la presencia de un sistema catalizador adecuado. El catalizador puede ser un metal de transición precioso, por ejemplo platino, rutenio, níquel (por ejemplo níquel Raney) o, especialmente, paladio. El metal puede ser usado como tal en forma de polvo, como su óxido o hidróxido o, preferiblemente, sobre un soporte adecuado, tal como carbón en polvo. Típicamente, el paladio sobre carbón se utiliza (por ejemplo, 5% Pd/C). Ventajosamente, cuando hay otro grupo presente que requiere reducción para formar el compuesto de fórmula III, entonces, esencialmente dos etapas pueden realizarse en "un solo recipiente". Por ejemplo, cuando Z representa arilo o heteroarilo sustituido por $-OR^a$ en el que R^a representa un grupo protector susceptible a la escisión mediante una reacción de hidrogenólisis, por ejemplo, un grupo protector bencilo, entonces dicho grupo también puede ser escindido por dicha reacción de hidrogenólisis para formar un grupo $-OH$ correspondiente, al mismo tiempo que el resto de isoxazol se somete a hidrogenólisis a la dicetona apropiada (de fórmula III).

0039 Los compuestos de fórmula V en los que PG^1 representa $=C(R^{q1})OR^{q2}$, pueden ser preparados por reacción de hidroxilamina, o una sal de la misma (por ejemplo, una sal de haluro de hidrógeno, tal como HCl) con un compuesto de fórmula XVII,



en donde R^{q1} y R^{q2} son como se han definido aquí anteriormente, en condiciones de reacción estándar. La mezcla de reacción para obtener tal producto puede extraerse con un disolvente adecuado, tal como un disolvente no polar (por ejemplo tolueno).

0040 Los compuestos de fórmula XI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVIII,



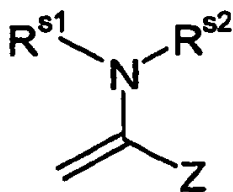
en donde Z^b representa arilo o heteroarilo sustituido con $-OH$, con un compuesto de fórmula VIII como se define anteriormente, en condiciones estándar, por ejemplo, como los descritos anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa (i) del proceso anterior).

0041 Los compuestos de fórmula XII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula X como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula XIX,



o un derivado protegido (por ejemplo un $-C(O)OH$ protegido) del mismo (tal como un éster de un $-C(O)OH$), en donde X es como se ha definido aquí anteriormente, bajo condiciones de reacción estándar, por ejemplo tales como las descritos anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa (i) del proceso anterior).

0042 Los compuestos de fórmula XIII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XX,



XX

en donde Z, R^{s1} y R^{s2} son como se define aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula VIII como se define aquí anteriormente, en condiciones de reacción tales como los descritos anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa del proceso (i)), y preferiblemente en el que, cuando una base se emplea, es una base débil, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, *t*-BuONa, *t*-BuOK, preferiblemente, CH₃ONa, o mezclas de los mismos.

5 0043 Los compuestos de fórmula XVI A y XVI B se pueden preparar por reacción de los compuestos correspondientes de fórmula III en el que Y representa -C(O)-Z con hidroxilamina (o una sal del mismo, por ejemplo, HCl), bajo condiciones de reacción de condensación estándar. Tal etapa del proceso se inicia con los compuestos de fórmula III, y por lo tanto cuando una etapa del proceso se toma en conjunto con la etapa del proceso (vii) anterior (en relación con la preparación de compuestos de fórmula III), a continuación, los productos resultantes son también
10 compuestos de fórmula III. Tal secuencia de etapas, sin embargo, son útiles, por ejemplo en la obtención de compuestos de fórmula III en una forma más pura. Esencialmente, por lo tanto, estas dos medidas tomadas en conjunto pueden proporcionar un proceso para la purificación (por lo cual queremos decir la eliminación de todas las impurezas, tales como la mayoría de las impurezas, incluidos los reactivos residuales) de los compuestos de fórmula III.

15 0044 Los compuestos de fórmula XVII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXI,

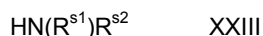


en donde R^{q1} es como se define aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XXII,



20 en donde R^{q2} es como se define aquí anteriormente, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo, en presencia de un ácido, tal como un haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl).

0045 Los compuestos de fórmula XX se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VII como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula XXIII,



25 en donde R^{s1} y R^{s2} son como se define aquí anteriormente, bajo condiciones de reacción de deshidratación estándar, por ejemplo en presencia de un catalizador ácido apropiado (por ejemplo, un ácido no acuoso, tal como ácido sulfónico para-tolueno, o similares).

0046 Los compuestos de fórmulas IV, VI, VII, VIII, IX, X, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX, XXI, XXII y XXIII (y algunos otros compuestos, por ejemplo, ciertos compuestos de fórmulas II, III y V), y derivados de los mismos (por ejemplo, derivados protegidos), pueden estar disponibles comercialmente, se conocen en la literatura o se pueden obtener
30 por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas conocidas, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

0047 Cualquiera de los procedimientos aquí descritos puede emplearse ventajosamente en combinación (es decir, en secuencia). Por ejemplo, procesos para la preparación de compuestos de fórmula IIA pueden consistir en, primero, un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula V como se describe en este documento (es decir, reacción que comprende un compuesto de fórmula XVII con hidroxilamina, o una sal de la misma), seguido por
35 un proceso para la preparación del compuesto de fórmula IIA (es decir, reacción que comprende reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V así preparada). Además, se pueden emplear ventajosamente procesos para la preparación de compuestos de fórmula II y/o III (o sus derivados) en conjunción con el proceso de la invención.

40 0048 Los sustituyentes en los compuestos de fórmula I, II, III, o cualquiera de los compuestos intermedios relevantes a tales compuestos (o sales, solvatos o derivados de los mismos), por ejemplo los sustituyentes definidos por R¹, R², R³, R⁴, o sustituyentes en Z, pueden ser modificados una o más veces, antes, después o durante los procesos descritos anteriormente por medio de métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos de tales métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis,
45 esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones, nitraciones, diazotizaciones o combinaciones de tales métodos. De esta manera, ciertos compuestos de fórmula I, II o III (o derivados de los mismos) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula I, II o III (o derivados), respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula IV en el que R² representa -NO² puede ser empleado (dicho compuesto pudiendo ser más adecuado para una reacción de sustitución aromática nucleófila de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V) para la síntesis de
50 un compuesto de fórmula IIA en el que R² es también -NO². Sin embargo, tal grupo -NO² puede ser reducido a un grupo amino antes o después del proceso de la invención para formar un compuesto correspondiente de fórmula I en el que R² representa amino. Tal grupo amino puede no haber sido adecuado para la mencionada reacción de sustitución nucleófila aromática, si inicialmente se desplegó un compuesto amino sustituido de fórmula IV. Del mismo

modo un compuesto de fórmula III en el que Z representa arilo o heteroarilo sustituido con $-NH^2$ se puede emplear en el proceso de la reacción, pero dicho grupo amino se puede convertir en una sal de diazonio, y posteriormente a, por ejemplo, un grupo $-OH$, antes o después del proceso de la reacción.

0049 Se indica en este documento que determinados grupos funcionales pueden estar protegidos. También se apreciará por los expertos en la materia que, en los procesos descritos anteriormente, otros grupos funcionales de compuestos intermedios pueden estar, o pueden necesitar estar, protegidos por grupos protectores.

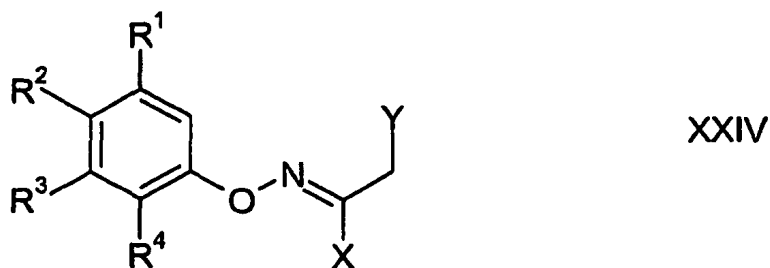
0050 En cualquier caso, grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo (por ejemplo, R^a puede representar un grupo oxi-protector). Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkilo-silil (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo y grupos alkylcarbonilo (por ejemplo, grupos metil- y etilcarbonilo). Sin embargo, los grupos protectores más preferidos para hidroxilo incluyen grupos alkylarilo, tales como bencilo opcionalmente sustituido.

0051 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de los pasos de reacción descritos anteriormente.

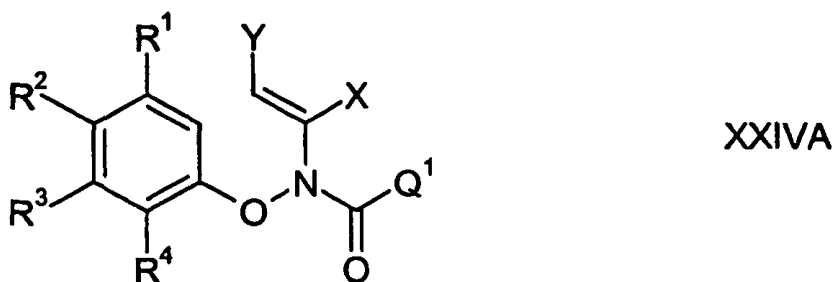
0052 Los grupos protectores pueden ser eliminados de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y como se describe en lo sucesivo.

0053 El uso de grupos protectores se describe en "Grupos Protectores en Química Orgánica", editado por JWF McOmie, Plenum Press (1973), y "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", 3ª edición, TW Greene y Wuts Wutz, Wiley-Interscience (1999).

0054 La persona experta apreciará que el proceso de la invención puede proceder a través de un intermedio de oxima O-fenilo, es decir, un compuesto de fórmula XXIV,



en donde R^1 a R^4 , X e Y son como se ha definido anteriormente, cuyo intermedio se somete a un reordenamiento pericíclico, en última instancia, formando un anillo de benzofurano. Se ha indicado aquí anteriormente que en una realización de la invención, el proceso de la invención se lleva a cabo en ausencia de un agente de acilación. En este caso, cuando el proceso de la invención procede a través de un intermedio de fórmula XXIV, entonces el fenilo oxima intermedio de fórmula XXIV no reacciona primero con un reactivo de acilación para formar un grupo N-acilo en el nitrógeno de imino (el grupo imino funcional correspondiente se convierte en grupo enamino funcional), por ejemplo como se representa por el siguiente compuesto de fórmula XXIVA,



u otro equivalente enamino del mismo (por ejemplo, cuando X representa un grupo alquilo, el doble enlace de la fracción enamino puede ser adyacente al grupo X), en donde Q^1 representa, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo $-CF_3$) y R^1 a R^4 , X e Y son como se han definido anteriormente.

0055 Más bien, el reordenamiento pericíclico del compuesto de fórmula XXIV se lleva a cabo en ausencia de un reactivo de acilación y por lo tanto no tiene lugar a través de un intermedio de fórmula XXIVA. Más bien, el

reordenamiento pericíclico se lleva a cabo bajo condiciones de reacción tales como las aquí descritas, por ejemplo en presencia de ácido, tal como un ácido orgánico débil como se describe en este documento.

0056 Tal intermedio puede ser separado (por ejemplo aislado) en el proceso de la invención y/o las condiciones de reacción pueden ser modificadas posteriormente. Esto es, en una primera etapa de reacción, un compuesto de fórmula II, como se define aquí anteriormente, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula III, como se define aquí anteriormente, para formar un compuesto intermedio de fórmula XXIV y, en una etapa de reacción posterior, el intermedio de fórmula XXIV puede experimentar una reacción (es decir, una reacción de transposición pericíclico) para formar el compuesto de fórmula I. Por lo tanto, dicha realización se compone esencialmente de dos etapas de reacción (por ejemplo, distinto/separado). En tal realización, el compuesto intermedio de fórmula XXIV puede ser separado (por ejemplo, extraído, opcionalmente aislado de cualquier impureza, y cualquier disolvente opcionalmente eliminado) a partir de la mezcla de reacción y/o la etapa de reacción posterior se puede realizar bajo condiciones de reacción modificados (por ejemplo, en presencia de un disolvente diferente, o "fresco", y/o en presencia de reactivos adicionales).

0057 Sin embargo, ventajosamente, cualquier intermedio formado en el proceso de la presente invención (tal como un compuesto intermedio de fórmula XXIV) no necesita ser separado y/o condiciones de reacción no necesita ser modificada con el fin de promover la reacción de formación de benzofurano. En esencia, por lo tanto, la reacción se puede realizar como un procedimiento de "un solo recipiente".

0058 Así, en realizaciones particulares de la invención, la reacción se lleva a cabo sin separación (por ejemplo, aislamiento) de cualquier intermedio. En realizaciones alternativas de la invención, la reacción se lleva a cabo sin modificación de las condiciones de reacción.

0059 Cuando se indique que la reacción se lleva a cabo sin separación de productos intermedios, queremos decir que cualquier intermedio puede ser formado por reacción de los reactivos de partida, no está aislado, por ejemplo, en un estado purificado (incluso si el intermedio se encuentra aún en la presencia de materiales de partida disolvente y/o residual u otras impurezas). En este contexto, por lo tanto incluimos que cualquier intermedio no es extraído de la reacción de los materiales de partida. Donde se indica que las condiciones de reacción no necesitan ser modificadas, abarcamos reacciones en las que el disolvente no necesita ser cambiado y/o que reactivos adicionales no necesitan ser añadidos.

0060 Ciertos compuestos de fórmula XXIV son nuevos *per se*. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula XXIV como se define aquí anteriormente, pero en la que Y representa -C(O)-Z. Tales compuestos pueden ser aislados o pueden formarse in situ (como un producto intermedio, que reacciona para formar otro producto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I a través de una reacción de ciclización intramolecular) y por lo tanto no puede ser aislado. En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define aquí anteriormente, pero en el que Y representa -C(O)-Z, que comprende la reacción, por ejemplo una reacción intramolecular (es decir reordenamiento pericíclico), de un compuesto de fórmula XXIV en el que Y representa -C(O)-Z. Dicha reacción se puede realizar en ausencia de un reactivo de acilación, y puede por ejemplo ser realizada bajo las condiciones de reacción descritas en este documento.

0061 El proceso de la invención (es decir, la reacción de formación de benzofurano de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III) se realiza preferiblemente en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico débil (por ejemplo, ácido fórmico o, preferiblemente, ácido acético) y/o un ácido inorgánico, tal como cualquier ácido mineral adecuado, o sales adecuadas de los mismos (por ejemplo, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o sus sales, tales como sulfato de sodio hidrógeno, o, más preferiblemente, un ácido de haluro de hidrógeno, por ejemplo HBr). Las mezclas de ácidos también se pueden emplear, por ejemplo, una mezcla de un ácido orgánico débil y un ácido inorgánico (por ejemplo, HBr y ácido acético). Además, cuando se emplea un ácido, entonces ese ácido puede ser un componente de una solución acuosa. Por "ácido orgánico *débil*", queremos decir que el ácido orgánico tiene un pKa (a unos 25°C) de unos 2 a unos 6 (por ejemplo, desde unos 3 a unos 5).

0062 El proceso de la invención puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo agua o un disolvente orgánico tal como tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o, preferiblemente un alcohol (tal como metanol o etanol), o mezclas de los mismos (incluyendo sistemas disolventes bifásicos, tales como una mezcla de agua y un disolvente orgánico). Sin embargo, cuando se emplea un ácido orgánico débil (incluso si se encuentra como el único componente ácido o como un componente de una mezcla de ácidos) en la mezcla de reacción, luego ese ácido puede servir tanto como reactivo y disolvente. En tal caso, ventajosamente, la utilización por separado de un disolvente en la mezcla de reacción es eludida (aunque, como se ha indicado anteriormente, puede ser empleada una mezcla de un ácido orgánico y otro disolvente adecuado, tal como se define anteriormente). En particular, los ácidos orgánicos débiles que tienen un punto de ebullición relativamente bajo pueden servir como reactivo y disolvente, por ejemplo los ácidos orgánicos con un punto de ebullición inferior a 150°C (por ejemplo, fórmico o, más preferiblemente, ácido acético). Cuando, por ejemplo, se

emplea un ácido orgánico débil (por ejemplo, que sirve como reactivo y disolvente), entonces puede ser empleado como una solución (por ejemplo, en agua o en un disolvente orgánico), o, por ejemplo, más preferiblemente, se emplea "puro". Por ejemplo, cuando ácido acético se emplea, entonces puede ser ácido acético glacial.

- 5 0063 Cuando un disolvente, o un ácido orgánico débil que sirve como disolvente, se emplea, entonces puede estar presente en cualquier volumen adecuado. Sin embargo, se prefiere que la concentración del compuesto de fórmula II en el disolvente/disolvente de ácido orgánico débil sea de unos 0.1 M a unos 5 M, preferiblemente de unos 0.5 M a unos 2 M (por ejemplo, entre unos 0.6 M y 1.5 M).

- 10 0064 En el caso de que los compuestos de fórmula II y III se añaden a la mezcla de reacción al mismo tiempo, entonces la concentración de los reactivos en los disolventes será más alta (de acuerdo con las proporciones molares de los compuestos de fórmulas II y III en la mezcla de reacción, ver más adelante). Sin embargo, se prefiere que el compuesto de fórmula III se añada al compuesto de fórmula II (este último está preferiblemente ya en presencia de un disolvente o ácido orgánico débil que sirve como disolvente). Sin embargo, especialmente cuando Y representa -C(O)-Z en el compuesto de fórmula III, entonces se prefiere particularmente que un compuesto de fórmula II se añada a un compuesto de fórmula III (el último preferiblemente ya en presencia de un disolvente o ácido orgánico débil que sirve como disolvente). Tal orden de adición puede ayudar a la regioselectividad de la reacción intermolecular inicial (por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula III en el que Y representa -C(O)-Z se emplea) y / o, en el caso en que la reacción procede a través de un compuesto intermedio de fórmula XXIV, este orden de adición puede también ayudar a la eficacia de la reacción intramolecular subsiguiente que forma el anillo de benzofurano.

- 20 0065 El proceso de la reacción se puede realizar a cualquier temperatura de reacción adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente o elevada. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, (por ejemplo, cuando la reacción tiene lugar en presencia de una mezcla de un ácido orgánico débil y un ácido inorgánico fuerte) la reacción puede realizarse a temperatura ambiente (por ejemplo, durante un período de tiempo, tal como unas 6 horas), o, (por ejemplo, cuando la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente de ácido orgánico débil), la reacción puede realizarse a temperatura elevada (por ejemplo por encima de 50°C, tal como entre unos 60°C a unos 80°C) durante un período de tiempo (tal como unas 3 horas, o, cualquier período de tiempo adecuado hasta unas 25 horas) seguido por, si es necesario, un aumento en la temperatura de reacción (por ejemplo al menos a 80°C, por ejemplo de unos 90°C a unos 118°C (por ejemplo, tal como unos 110°C, por ejemplo unos 100°C)), por un período de tiempo (por ejemplo, cualquier período de tiempo adecuado hasta unas 25 horas, por ejemplo, 22 horas).

- 30 0066 La persona experta apreciará que la temperatura sólo se puede aumentar hasta el punto de ebullición del sistema disolvente (que puede comprender un disolvente de ácido orgánico débil), por ejemplo, cuando se emplea ácido acético, la temperatura de reacción sólo se puede aumentar hasta unos 118°C. Por lo tanto, las condiciones de temperatura preferidas del proceso de la invención son particularmente aplicables cuando el proceso de la reacción se realiza en presencia de ácido acético. Sin embargo, cuando el proceso de la reacción se realiza en presencia de otros ácidos orgánicos débiles (o de otro modo en otro disolvente adecuado), tales como ácido fórmico, el experto en la materia apreciará que las condiciones de reacción de temperatura preferidas a las que se refiere el presente documento pueden variar, por ejemplo de acuerdo con diferentes puntos de ebullición.

- 40 0067 El proceso de la invención también se puede realizar en condiciones que proporcionan una alternativa a las condiciones de reacción típicas en donde las temperaturas elevadas son necesarias y/o deseadas. Por ejemplo, condiciones de irradiación de microondas pueden ser empleados. Por "condiciones de irradiación de microondas", incluimos reacciones en las que tales condiciones promueven una reacción inducida térmicamente (por ejemplo a temperatura elevada como se ha descrito anteriormente) y/o en las que tales condiciones promueven una reacción inducida no térmicamente (es decir, la reacción es esencialmente inducida por las microondas). Por lo tanto, estas condiciones de reacción no están necesariamente acompañadas por un aumento en la temperatura. La persona experta apreciará (y será capaz de determinar de forma no inventiva) que la longitud del tiempo de reacción puede ser modificada (por ejemplo, reducida) cuando se emplean estas condiciones de reacción.

- 50 0068 El proceso de la invención también se puede realizar bajo presión, por ejemplo, bajo una presión mayor que la de la presión atmosférica normal, por ejemplo, a una presión de hasta unos 5 o 6 bares. De nuevo, la persona experta apreciará (y será capaz de determinar de forma no inventiva) que la longitud del tiempo de reacción puede ser alterada (por ejemplo, reducida adecuadamente) cuando se emplean estas condiciones de reacción.

- 0069 El proceso de la invención puede realizarse en presencia de cualquier cantidad de cada uno de los compuestos de fórmulas II y III. Sin embargo, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de compuestos de fórmulas II y III que se encuentran en una proporción molar de unos 3:2 a unos 2:3, y más preferiblemente en una proporción molar de unos 1.1:1 a unos 1:1.1 (por ejemplo, de unos 1:1).

- 55 0070 Los compuestos preferidos de fórmula I que pueden ser preparados por el proceso de la invención incluyen aquéllos en los que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{x1}$, $-\text{N}(\text{R}^{x6})\text{R}^{x7}$ o $-\text{N}(\text{R}^{x10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x11}$; X representa alquilo C_{1-6} ;

Z representa heteroarilo o, preferiblemente arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ y $-\text{N}(\text{R}^{a6})\text{R}^{a7}$;

5 Ra representa un grupo oxi-protector, hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{N}(\text{R}^{b2})\text{R}^{b3}$;

R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} , R^{x10} , R^{a1} , R^{a3} , R^{a6} , R^{a7} , R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{b1} , R^{b2} y R^{b3} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

10 R^{x4} , R^{x5} , R^{x11} , R^{x12} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a11} y R^{a12} representan de forma independiente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno

0071 Otros compuestos preferidos de fórmula I que pueden ser preparados por el proceso de la invención incluyen aquéllos en los que:

15 cualesquiera tres de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 (preferiblemente R^1 , R^3 y R^4) representan hidrógeno, uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 (preferiblemente R^2) representa un sustituyente seleccionado de halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{x1}$, preferiblemente, $-\text{N}(\text{R}^{x10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x11}$ o, más preferiblemente, $-\text{NO}_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{x6})\text{R}^{x7}$;

R^{x1} representa H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, propilo, tal como isopropilo);

R^{x6} , R^{x7} y R^{x10} representan independientemente hidrógeno;

R^{x11} representa alquilo C_{1-2} (por ejemplo metilo);

20 cuando Z representa fenilo, dicho grupo puede estar no sustituido o está preferiblemente sustituido, por ejemplo por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyente(s) en la posición *orto* o, preferiblemente en la posición *para*;

sustituyentes en los grupos Z (por ejemplo, cuando Z representa fenilo) se seleccionan preferiblemente de $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$, preferiblemente, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{a6})\text{R}^{a7}$, halo (por ejemplo yodo) y, más preferiblemente, $-\text{OR}^a$;

25 Ra representa un grupo oxi-protector, hidrógeno o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, etilo o, preferiblemente propilo, o metilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{N}(\text{R}^{b2})\text{R}^{b3}$ (formando así, por ejemplo un grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{b2})\text{R}^{b3}$ o, preferiblemente, un grupo $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{R}^{b2})\text{R}^{b3}$);

R^{a1} representa H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, alquilo C_{1-2}) (por ejemplo, propilo, tal como isopropilo);

R^{a6} y R^{a7} representan independientemente hidrógeno;

30 R^{b2} y R^{b3} representan independientemente H o, preferiblemente, alquilo C_{1-4} (tal como etilo o preferentemente butilo, por ejemplo, *n*-butilo).

0072 Otros compuestos preferidos de fórmula I que pueden ser preparados por el proceso de la invención incluyen aquéllos en los que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno o $-\text{NO}_2$;

X representa alquilo C_{1-4} (por ejemplo, butilo);

35 Z representa arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo (por ejemplo yodo) y, preferiblemente, $-\text{OR}^a$;

Ra representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo) o un grupo oxi-protector (por ejemplo bencilo).

0073 Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I que pueden ser preparados por el proceso de la invención incluyen aquéllos en los que:

40 $\text{R}1$, $\text{R}3$ y $\text{R}4$ representan independientemente hidrógeno;

$\text{R}2$ representa $-\text{NO}_2$;

X representa *n*-butilo;

Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$;

Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *orto* o, preferiblemente, en la posición *para*) por uno o más (por ejemplo uno) sustituyente(s) seleccionados de -O-bencilo, -OCH₃ o, más preferiblemente, -OH.

0074 Como se indicó anteriormente, se prefiere que los compuestos de fórmula I obtenidos a través del proceso de la invención sean aquéllos en los que Y representa -C(O)-Z. Reacciones para producir tales compuestos de fórmula I (que implican reacciones de compuestos de fórmula III en los que Y representa -C(O)-Z) tienen la ventaja adicional de que, cuando se requieren benzofuranos 3-arilo sustituidos, se elude una etapa de acilación (desventajosa) de Friedel-Crafts en un benzofuran 3-insustituido. En esta realización de la invención, a pesar del hecho de que el compuesto de fórmula III en el que Y representa -C(O)-Z contiene dos fracciones carbonilo, la reacción con el compuesto de fórmula II procede de una manera altamente regioselectiva, favoreciendo el carbonilo adyacente a (o á- a) el grupo definido por X (en la reacción de condensación de etapa inicial entre la fracción hidroxilamino del compuesto de fórmula II y el grupo carbonilo relevante). Sorprendentemente, esta regioselectividad es mayor que 90:10 (por ejemplo, 95:5), y las selectividades de 99:1 se han logrado.

0075 Como se ha indicado anteriormente, se prefiere que los compuestos de fórmula I obtenidos a través del proceso de la invención sean aquéllos en los que R² representa -NO₂. La formación de compuestos de fórmula I en el que R² es -NO₂ normalmente se realiza a través de una reacción de un grupo clorofenilo con un hidroxilamina (por ejemplo, 2-hexanona oxima), que es la forma convencional de realizar esta reacción.

0076 Además, también se ha indicado anteriormente que los compuestos particularmente preferidos de fórmula I obtenidos a través del proceso de la invención sean aquéllos en los que Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) con -OH. Cuando tales compuestos de la invención son deseados y/o requeridos (por ejemplo como un intermedio en la síntesis de Dronedarona), es particularmente ventajoso que el proceso de la invención proceda cuando el grupo -OH relevante no está protegido. Por ejemplo, los procesos descritos en la técnica anterior (por ejemplo, en US 5,223,510, US 5,854,282 y PCT/EP2007/004984), que se refieren a la acilación de Friedel-Crafts de benzofuranos 3-insustituidos, todos resultan en la formación de benzofuranos 3-(4-metoxibenzoil). Tales intermedios se pueden emplear en la síntesis de la Dronedarona, pero el grupo metoxi tiene que ser "desprotegido", es decir, el grupo metilo tiene que ser escindido del aril éter de metilo. Tales condiciones de escisión también pueden involucrar catalizadores de haluros metálicos, tales como el catalizador de haluro de metal del grupo III, tales como BBr₃ y AlCl₃ (que son desventajas en la química del proceso por razones mencionadas en el presente documento; por ejemplo como tóxicos por productos se pueden formar, por ejemplo, clorometano, cuando AlCl₃ se emplea). Por lo tanto, dado que cuando se preparan compuestos de fórmula I en el que Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) con -OH, tal escisión metil aril éter es eludida, esta realización de la invención es particularmente preferida. Por lo tanto, hay varios beneficios ambientales asociados con el proceso de la invención, y particularmente con ciertas formas de realización del proceso de la invención.

0077 En una realización preferida adicional de la invención, en el proceso de la invención, un compuesto de fórmula II (preferiblemente uno como se ha definido anteriormente), o su derivado, reacciona con un compuesto de fórmula III en la que Y representa -C(O) Z, y Z representa un grupo arilo o heteroarilo (preferiblemente fenilo) sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) por un grupo -OR^a, en el que R^a representa un grupo oxi-protector (por ejemplo bencilo). En esta realización de la invención, el compuesto de fórmula I así formado puede ser uno correspondiente en el que R^a representa también el grupo oxi-protector (por ejemplo bencilo) o, preferiblemente, uno en el que R^a representa hidrógeno (es decir, el desprotegido se produce durante el proceso de la invención). Por lo tanto, esta realización de la invención puede ser particularmente preferida ya que puede reducir el número de pasos generales del proceso (por separado) que deban llevarse a cabo. En tal realización un ácido inorgánico, como se define aquí anteriormente, se puede emplear además de un ácido orgánico débil como se define aquí anteriormente.

0078 Los compuestos de fórmula I obtenidos mediante el proceso de la invención se pueden separar y/o aislar por técnicas convencionales, por ejemplo por cromatografía, cristalización, evaporación de disolventes y/o por filtración.

0079 Ventajosamente, el proceso de la invención comprende además la etapa adicional de cristalización del compuesto de fórmula I a partir de una solución, en la que el disolvente es preferiblemente, un disolvente no halogenado. Tal cristalización se puede realizar mediante la adición de un disolvente a la mezcla de reacción del proceso de la invención que proporciona un compuesto de fórmula I (por ejemplo, sin separación previa, por ejemplo, aislamiento, (por ejemplo, por extracción) del compuesto de fórmula I) o, tal cristalización se puede realizar después de que el compuesto de fórmula I es separado (por ejemplo, por extracción, opcionalmente seguido de la eliminación del disolvente) o aislado.

0080 Preferiblemente, la mezcla/solución de cristalización (que, en este contexto, incluye un compuesto de fórmula I en la mezcla de reacción después del proceso de la invención, pero antes de la separación, así como un compuesto de fórmula I que se separa y al cual se añade un disolvente luego) se enfría después de la adición del disolvente. Convenientemente, la mezcla se enfría a entre unos -5 y unos 15°C (por ejemplo, las temperaturas óptimas empleadas se encuentran entre unos +5 y unos 15°C). Una temperatura de "cristalización" preferida es unos -5°C

(menos cinco grados Celsius). La mezcla se puede enfriar mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo baños de hielo o sistemas de enfriamiento bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, intercambiadores de calor.

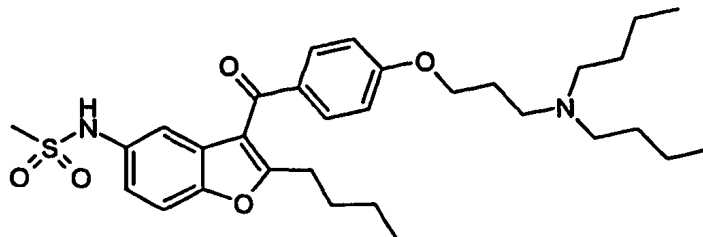
0081 El disolvente de 'cristalización' también puede ser utilizado para lavar el producto cristalizado, dicho disolvente es preferiblemente enfriado previamente. Posibles temperaturas a las que el disolvente puede ser pre-enfriado se encuentran entre unos -5°C a unos 5°C (o, alternativamente, la temperatura puede estar entre unos +5 y unos 15°C). Si no hay pre-enfriamiento del disolvente lavado, el rendimiento puede disminuir. La temperatura más preferida es de unos -5°C.

0082 El disolvente de 'cristalización' es preferiblemente un disolvente no halogenado, por ejemplo, agua o puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol, iso-propanol y 1-propanol. El disolvente de 'cristalización' más preferido puede ser metanol. Otros disolventes de cristalización preferidos que pueden ser mencionados incluyen ácidos orgánicos débiles, por ejemplo, ácidos carboxílicos (tales como ácido butanoico, ácido propanoico, preferiblemente, ácido fórmico o, más preferiblemente, ácido acético). Tales ácidos orgánicos débiles se pueden mezclar con agua para formar co-disolventes de cristalización. Cuando la cristalización consiste en la adición de disolvente a una mezcla de reacción, ese disolvente puede ser agua.

0083 Se debe apreciar que el compuesto purificado de fórmula I así formado por el proceso de la invención también puede contener otros materiales que los especificados anteriormente.

0084 Este producto puede purificarse adicionalmente usando cualquier adecuada técnica de separación/purificación o combinación de técnicas, incluyendo además cristalización, destilación, separación de fases, adsorción, por ejemplo, usando tamices moleculares y/o carbón activado, y depuración.

0085 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para preparar Dronedarona:



(o una sal, por ejemplo una sal de hidrocloreto, de la misma), cuyo procedimiento se caracteriza porque incluye como una etapa de proceso de un proceso como se describe aquí (por ejemplo, un procedimiento para la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano).

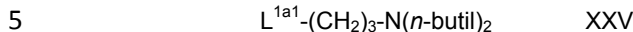
0086 Por lo tanto se proporciona un proceso para la preparación de Dronedarona, o una sal de la misma, que comprende un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, un proceso para la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano) como se describe en este documento, seguido por, si es necesario/requerido:

- 1) Si es necesario (es decir, en el caso de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano), la conversión de la fracción "4-metoxi" a una fracción "4-hidroxi" (por ejemplo, por escisión de la fracción metil fenil éter bajo condiciones estándar, tales como mediante el empleo de BBr_3 o AlCl_3); y,
- 2) conversión del grupo nitro ($-\text{NO}_2$) a un grupo metilsulfonilamino ($-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$) (por ejemplo a través de la conversión del grupo nitro a un grupo amino ($-\text{NH}_2$), seguido por reacción con $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}^a$, en el que L^a representa halo, y preferiblemente cloro);
- 3) conversión del grupo $-\text{OH}$ al grupo relevante oxi-alquilaminoalquilo (por ejemplo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$);
- 4) si la conversión es necesaria/requerida, de cualquier base libre de Dronedarona así formada a una sal (tal como una sal de hidrocloreto).

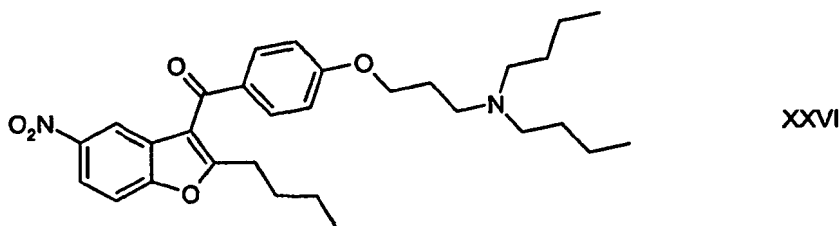
0087 Tales pasos son pasos estándar conocidos por el experto en la materia, y los pasos pueden realizarse de acuerdo con técnicas descritas en la técnica anterior, tales como las referencias descritas en este documento. Por ejemplo, la Dronedarona (o sus sales) se puede preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I utilizando cualquier ruta estándar de síntesis de derivados de benzofurano, tales como las descritas en US 5,223,510. La persona experta apreciará que las etapas individuales de las conversiones (por ejemplo, las descritas por los pasos (2) y (3) anteriores) se pueden realizar en cualquier orden adecuado.

Paso (3)

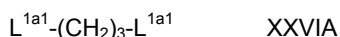
0088 Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula I es 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, tal compuesto puede reaccionar como se establece en la etapa (3) anterior, dicha reacción se puede realizar en la presencia de un compuesto de fórmula XXV,



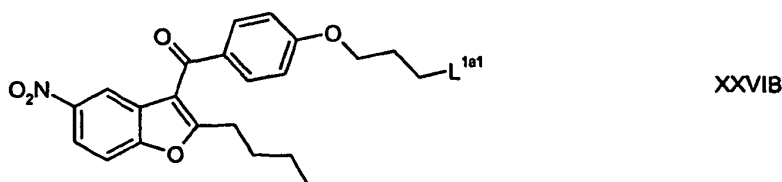
en donde L^{1a1} es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo sulfonato (por ejemplo, un triflato o sulfonato), yodo, bromo o, preferiblemente, cloro, bajo condiciones estándar de reacción de alquilación, por ejemplo tales como las descritas en US 5,223,510 (ver Ejemplo 1 (e)), para formar un compuesto intermedio Dronedarona de fórmula XXVI,



10 0089 Alternativamente, el paso (3) se puede realizar en dos etapas distintas, por ejemplo, por reacción de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano con un compuesto de fórmula XXVIA,



en donde cada L^{1a1} representa independientemente un grupo saliente adecuado, tal como yodo, cloro o, preferiblemente, bromo, formando así un intermedio de Dronedarona de fórmula XXVIB,

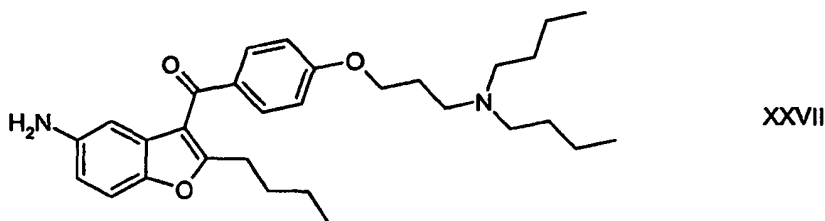


15 en donde L^{1a1} es como se define aquí anteriormente (y es preferiblemente bromo), dicho intermedio puede luego reaccionar con $HN(n\text{-butil})_2$ (di-n-butilamina) para formar un intermedio de Dronedarona de fórmula XXVI, por ejemplo bajo condiciones de reacción tales como las descritas en la patente China de número de publicación CN 101153012).

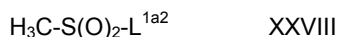
Paso (2)

20 0090 El compuesto intermedio de fórmula XXVI puede luego reaccionar tal como se establece por el paso (2) anterior, que puede consistir en distintos sub-pasos:

25 (i) reducción del grupo $-NO_2$ a un grupo $-NH_2$, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo como las descritas en US 5,223,510 (ver Ejemplo 1 (f)) o en WO 02/48132, por ejemplo hidrogenación en presencia de H_2 (por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno o hidrógeno naciente, por ejemplo, formiato de amonio) y un catalizador de metal precioso (por ejemplo PtO_2 o Pd/C), en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol), formando así un compuesto intermedio de fórmula XXVII,



30 (ii) el compuesto intermedio Dronedarona de fórmula XXVII puede entonces ser mesilado por reacción con un compuesto de fórmula XXVIII,

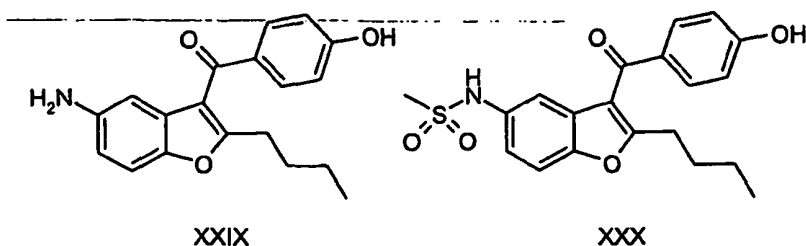


en donde L^{1a2} representa un grupo saliente adecuado, tal como bromo, yodo o, preferiblemente, cloro, bajo condiciones de reacción tales como las descritas en US 5,223,510 (Ejemplo 3 (a)).

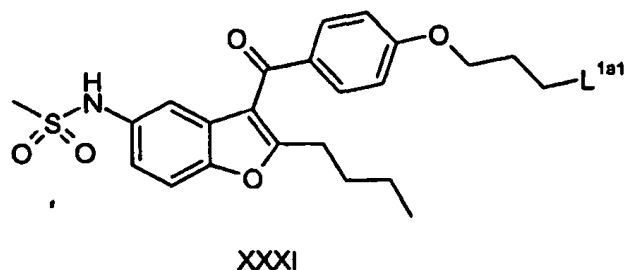
Paso (4)

0091 Como se ha indicado anteriormente (etapa (4)), la Dronedarona puede convertirse en una sal, tal como una sal de hidrocloreto, por ejemplo como se describe en US 5,223,510 (ver Ejemplo 3 (b)), por ejemplo poniendo en asociación Dronedarona y HCl en éter, o como se describe en US 6,828,448 (ver los Ejemplos, como el Ejemplo 4), por ejemplo, poniendo en asociación Dronedarona, ácido clorhídrico (por ejemplo, un 30-40%) y un disolvente alcohólico, como isopropanol.

0092 Como se indicó anteriormente los pasos anteriores se pueden realizar en cualquier orden factible. Por lo tanto, 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano puede primero reaccionar como se establece en el paso (2), seguido por la reacción(es) tal como se establece en el paso (3). La preparación de Dronedarona puede por lo tanto proceder a través de los siguientes compuestos intermedios de fórmulas XXIX y XXX (paso 2).



y, también puede proceder a través del compuesto intermedio de fórmula XXXI (paso (3), cuando se realiza como un proceso dos - dos),



en donde L^{1a1} se define como anteriormente.

0093 La persona experta apreciará que los compuestos intermedios de fórmulas XXVI, XXVIB, XXVII, XXIX, XXX y XXXI también pueden ser compuestos de fórmula I. Por lo tanto, la conversión de tales compuestos de fórmula I (que se puede preparar directamente a partir del proceso de la invención) puede no requerir todos los pasos del proceso (o sub-pasos del proceso) descritos anteriormente (es decir, los pasos (1), (2), (3) y (4)) con el fin de proporcionar Dronedarona, o una sal (por ejemplo, una sal de HCl) de la misma. En tal caso, es inmediatamente evidente para el experto cuáles de los pasos anteriormente mencionados se requieren para las conversiones apropiadas.

0094 Además se proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de Dronedarona (o una sal de la misma, por ejemplo, una sal de hidrocloreuro), cuyo proceso comprende una etapa de proceso como se ha descrito anteriormente seguido de una o más etapas de proceso que llevan a la formación de Dronedarona, o una sal de la misma. Por ejemplo, tales etapas adicionales del proceso pueden incluir el paso (1) descrito anteriormente (si es necesario/requerido) y/o una o más de las etapas del proceso descrito en los pasos (2), (3) y (4), en cualquier orden factible (formando así un intermedio de fórmula XXVI, XXVIB, XXVII, XXIX, XXX o XXXI). La persona experta apreciará que los pasos (2), (3) y (4) anteriores pueden cada uno requerir múltiples pasos de reacción separados para la conversión relevante a efectuar.

0095 Los procesos descritos aquí pueden ser operados como un proceso por lotes u operado como un proceso continuo y pueden llevarse a cabo a cualquier escala.

0096 En general, los procesos descritos en este documento, pueden tener la ventaja de que los compuestos de fórmula I se pueden producir de una manera que utiliza menos reactivos y/o disolventes, y/o requiere un menor

número de etapas de reacción (por ejemplo, etapas de reacción distintas/separadas) en comparación con los procesos descritos en la técnica anterior.

0097 El proceso de la invención también puede tener la ventaja de que el compuesto de fórmula I se produce con mayor rendimiento, mayor pureza, mayor selectividad (por ejemplo, mayor regioselectividad), en menos tiempo, de forma más conveniente (es decir, fácil de manejar), a partir de precursores más convenientes (es decir, fáciles de manejar), a un costo más bajo y/o con menos uso y/o pérdida de materiales (incluyendo reactivos y disolventes) en comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior. Además, puede haber varios beneficios ambientales del proceso de la invención, tales como la elusión del uso de disolventes halogenados (por ejemplo, al evitar la necesidad de realizar una reacción de Friedel-Crafts o una desprotección de por ejemplo un grupo $-OCH_3$, que pueden ser requeridos para ciertos pasos realizados por procesos en la técnica anterior, a un grupo $-OH$).

0098 Los ejemplos siguientes son meramente ejemplos ilustrativos de los procesos de la invención descritos en este documento.

0099 Todos los equipos, reactivos y disolventes utilizados eran equipos estándar de laboratorio, por ejemplo, productos de vidrio, aparatos de calefacción y aparatos de HPLC.

EJEMPLO A

Ejemplo 1

2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

0100

- (a) Se disolvieron 4-benciloxi acetofenona (10 g) y pentanoato de etilo (1.2 equiv.) en tolueno (30 g) que contiene DMF (6.5 g). La mezcla se calentó a 65°C y NaOMe (3 eq) se añadió en porciones durante 3.5 h. El análisis de una muestra extraída después de 4 h mostró una conversión del 97%. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). Esto fue procedido por acidificación con ácido clorhídrico y extracción con tolueno (40 ml), seguido de cambio de disolvente a MeOH (100 ml). El producto, que se cristaliza tras el enfriamiento, se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío. Rendimiento de 8.04 g de 1-(4-benciloxifenil)heptano-1,3-diona.
- (b) 1-(4-benciloxifenil)heptano-1,3-diona (4 g; ver el paso (a) anterior) se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadió Pd/C (3%; 80 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Después de la filtración del catalizador, el disolvente se evaporó dejando 2.84 g, 100%, 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona.
- (c) O-4-nitrofenilhidroxilamina (1.0 g), se suspendió en ácido acético (10 ml) y se añadió 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona (1.36 g, ver el paso (b) anterior). La mezcla se agitó durante 3 horas a 70°C y luego a 100°C durante 22h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento de 80% de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

Ejemplo 2

2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

0101 1-(4-benciloxifenil)heptano-1,3-diona (191 mg; ver Ejemplo 1 (a)), se suspendió en 1 ml de HBr/ácido acético y se añadió O-4-nitrofenilhidroxilamina, 100 mg. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de inactivar con agua y extraer con EtOAc seguido de evaporación del disolvente, se obtuvo un material en bruto que contiene unos 125 mg del compuesto del título. Rendimiento ca. 59%.

Ejemplo 3

2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

0102 O-4-nitrofenilhidroxilamina (100 mg), se suspendió en 0.5 ml de ácido acético y se añadió 1-(4-metoxifenil)heptano-1,3-diona. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas y después a 100°C durante 14h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. Rendimiento de 70% de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

Ejemplo 4 – Síntesis de Dronedarona

0103 La Dronedarona se sintetiza utilizando procesos de síntesis estándar descritos en la técnica anterior (y referida en este documento) que incorporan cualquiera de los procesos descritos aquí, por ejemplo los procesos para los intermedios 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano descritos en el Ejemplo A. (Ejemplos 1 a 3 anteriores) La Dronedarona puede hacerse de estos intermedios utilizando

cualquier ruta estándar para la conversión de un grupo nitro (-NO₂) a un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)CH₃) (por ejemplo a través de un grupo amino (-NH₂)) y la conversión de un grupo -OH (o -OCH₃) a cualquier grupo oxialquilaminoalquilo relevante (por ejemplo, -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂). Además, también pueden prepararse sales (tales como sales de hidrocloreto) de los compuestos relevantes. Tales pasos son pasos estándar conocidos por el experto en la materia, y los pasos pueden realizarse de acuerdo con técnicas descritas en la técnica anterior, como las referencias aquí descritas.

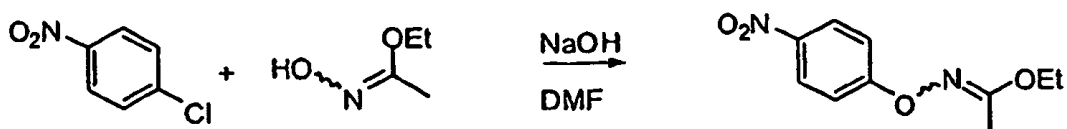
EJEMPLO B

(Ejemplos 1 a 4 y 6 son ejemplos de referencia)

Ejemplo 1

Etil N-(4-nitrofenoxi)acetimidato

0104

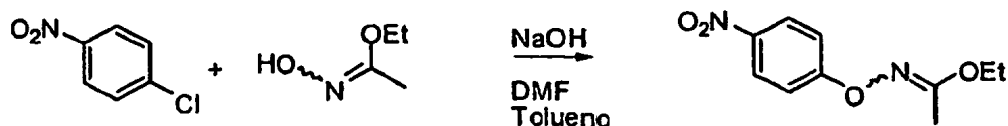


0105 4-cloronitrobenceno, 136.2g, y 111.4g de etil N-hidroxiacetimidato se disuelven en 216 ml de DMF. La temperatura se ajusta a 30°C y 41.6 g de NaOH sólido se añade en 8 porciones manteniendo la temperatura a 30-35°C. Después de una hora la temperatura se ajustó a 40-45°C y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se aplica enfriamiento y 520 ml de agua se alimenta a una velocidad tal como para mantener la temperatura a unos 40°C. La suspensión formada se enfría a 17°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con 175 ml de etanol/agua 90/10 (V/V) seguido 175 ml de agua. El producto húmedo, 214.5 g, correspondiente a 192 g de etilo N-(4-nitrofenoxi)acetimidato seco es aislado. Rendimiento de 98.5%.

Ejemplo 2

Etil N-(4-nitrofenoxi) acetimidato

0106

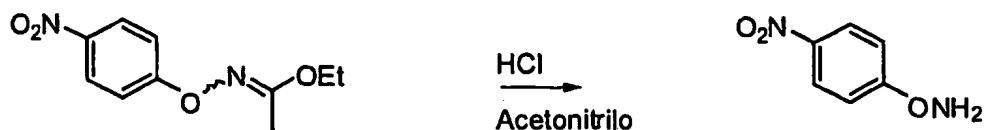


0107 A una solución de 549g de etilo N-hidroxi acetimidato en 976g de tolueno se añade 1267g de DMF, 39.9g de Aliquat 336 y 799g de 4-cloronitrobenceno. La temperatura se ajusta a 30°C y se añade 223g de NaOH sólido en porciones de 25-30g cada 10-15 minutos. Cuando la adición es completa, la temperatura de la camisa se ajusta a 40°C y la mezcla se agita hasta que la reacción está completa, 3-4 h. La temperatura de la camisa se ajusta a 50°C y aproximadamente 80% del tolueno se segrega a presión reducida. Se añade 3040g de agua manteniendo la temperatura a max 45°C. La suspensión formada se agita eficazmente y el tolueno residual se segrega a presión reducida. Después de enfriar a 15°C el producto se filtró y se lavó con 1080g de EtOH/agua 90/10 (V/V) seguido de 1080g de agua. Se obtiene producto húmedo, 1188 g, correspondiente a 1080g de etilo N-(4-nitrofenoxi) acetimidato seco. Rendimiento de 95%.

Ejemplo 3

O-(4-Nitrofenil)hidroxilamina

0108



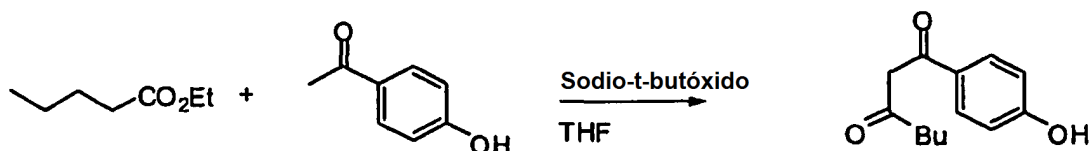
0109 Acetimidato N-(4-nitrofenoxi) de etilo húmedo, 781g (peso seco) se disuelve en 2100g de acetonitrilo y la temperatura se ajustó a ca 25°C. 515g 37% de ácido clorhídrico se añade a una velocidad como para mantener la

temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a 25-30°C hasta que la reacción está completa, ca 2h. Luego 2090g de 12% NaOH (aq) se añade a 25-30°C y la mezcla se agita durante alrededor de 30 minutos. Se aplica vacío y ca 85% del acetonitrilo se segrega a 100 mbar y una temperatura de camisa de 50°C (temperatura interna 25-30°C). Agua, 2090g, se añade y la suspensión se agita durante 60 minutos. El producto es filtrado y lavado con 505g de agua seguido de secado al vacío a 40°C. Se obtiene O-(4-nitrofenil) hidroxilamina, 560 g. Rendimiento 94%.

Ejemplo 4

1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptandiona

0110

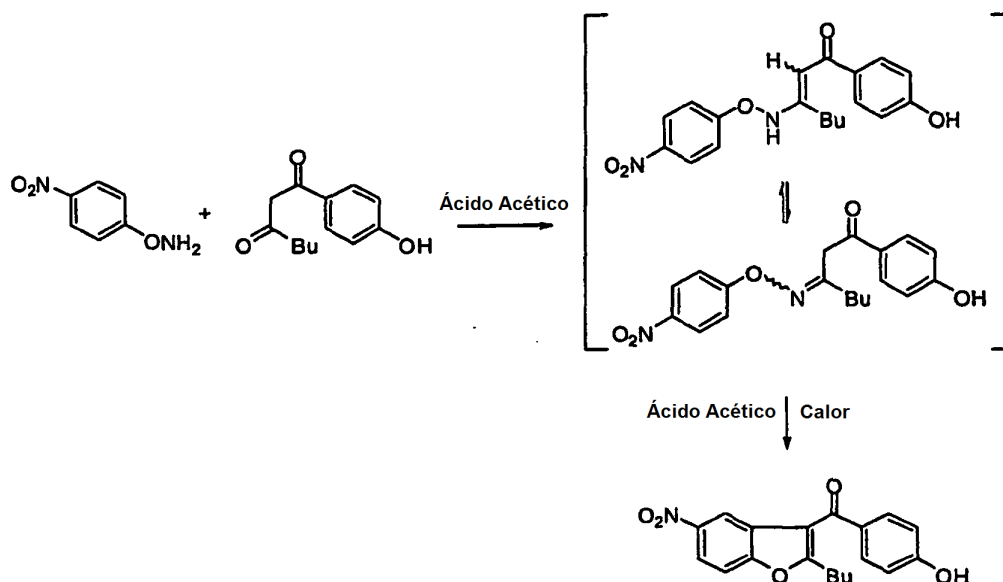


- 0111 Terc-butóxido sódico, 1270g, se suspende en 1390g de THF y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. Una solución de 580g 4-hidroxiacetofenona y 555G de etilvalerato en 1390g de THF se añadió durante 30 minutos. La solución se agita a temperatura de reflujo hasta que se completa la reacción, unas 4,5 h, y luego se apaga por adición de la mezcla de reacción a 1270 g y 37% HCl. La mezcla se concentra por destilación de THF a presión reducida y se añade al residuo 900 g de tolueno. La fase acuosa se separa y la fase tolueno se lava con 900 g de NaCl cuoso 10%. El tolueno se segrega a presión reducida y el aceite residual se diluye con 850 g de ácido acético. La solución se enfría a 8°C y se añade lentamente 850 ml de agua. La suspensión formada se agita a 5-8°C durante 90 minutos y luego se filtra y lava con 608 g de ácido acético acuoso al 20%. El secado al vacío a 40°C da 608 g de 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptandiona.

Ejemplo 5

2-Butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

0112

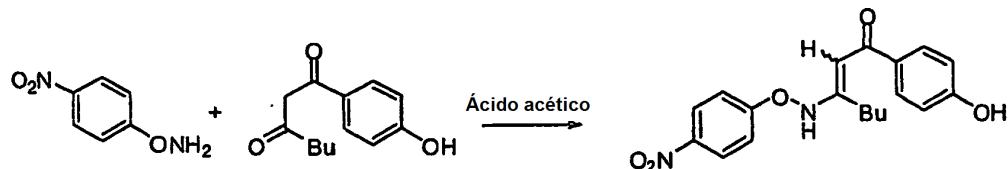


0113 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptandiona, 697g, se disuelve en 2532g de ácido acético. O-(4-nitrofenil)hidroxilamina, 488g, se añade en porciones a ca 20°C. La suspensión formada se diluye con 739g de ácido acético y la mezcla se calentó a 115°C y se agitó durante 3h. La solución oscura se enfrió y se añadió 1635g de agua manteniendo la temperatura a 70-80°C. La temperatura se ajusta a 60°C y se añaden cristales de siembra. Cuando se ha iniciado la cristalización, la suspensión es enfriada a 4°C, filtrada y lavada con 870g de ácido acético acuoso al 67% seguido de 580g de agua. Secando a presión reducida a 70°C da 736g de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano. Rendimiento 69%.

Ejemplo 6

1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil) oximel]

0114



- 5 0115 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptandiona, 1121g, se disuelve en 4070g de ácido acético. O-(4-nitrofenil)hidroxilamina, 784g, se añade en porciones manteniendo la temperatura a ca 20°C. La suspensión formada es agitada durante 3h, enfriada a 15°C, filtrada y lavada con 1590g de ácido acético. Se obtiene 1944g de torta húmeda correspondientes a 1596g 1-(4-hidroxifenil) heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima] seco. Rendimiento 88%.

Ejemplo 710 2-Butil-3-(4-hidroxibenzoil)-nitrobenzofurano.

0116



- 15 0117 El 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima] húmedo, 1944g, obtenido en el ejemplo 6 se suspendió en 4900g de ácido acético. La suspensión se calienta a 115°C y se agita durante 3h. La solución oscura formada se enfría y se añade 2630g de agua manteniendo la temperatura a 70-80°C. La temperatura se ajusta a 60°C y se añaden cristales de siembra. Cuando se ha iniciado la cristalización, la suspensión es enfriada a 4°C, filtrada y lavada con 1400 g de ácido acético acuoso al 67% seguido de 930g de agua. Secado a presión reducida a 70°C da 1182g 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofuran. Rendimiento 78%.

Ejemplo 8 – Síntesis de Dronedarona

- 20 0118 La dronedarona se sintetiza utilizando los procesos de síntesis estándar descritos en la técnica anterior (y referidos aquí) que incorporen cualquiera de los procesos aquí descritos, por ejemplo, los procesos para los intermedios 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano descritos en el Ejemplo B anterior (ejemplos 1 a 7). La Dronedarona puede hacerse de estos intermedios utilizando cualquier ruta estándar para la conversión de un grupo nitro (-NO₂) a un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃) (por ejemplo a través de un grupo amino (-NH₂)) y la conversión de un grupo -OH (o -OCH₃) a cualquier grupo oxialquilaminoalquilo relevante (por ejemplo, -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂). Además, las sales (tales como sales de hidrocloreto) de los compuestos relevantes también pueden prepararse. Tales pasos son pasos estándar conocidos por el experto en la materia, y los pasos pueden realizarse de acuerdo con técnicas descritas en la técnica anterior, tales como las referencias descritas en este documento.

30 EJEMPLO C

0119 La Dronedarona puede ser formulada en una formulación farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos estándar, por ejemplo, para formar el producto comercializado bajo el nombre comercial, Multaq®.

- 35 0120 Por ejemplo, se proporciona un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona, o una sal de la misma (por ejemplo, una sal de hidrocloreto), cuyo proceso se caracteriza porque incluye como etapa de proceso un proceso como se define aquí anteriormente. La persona experta sabrá que tales formulaciones farmacéuticas comprenderán/consistirán de (por ejemplo, una mezcla de ingrediente activo (es decir, Dronedarona o una sal de la misma) y un excipiente, adyuvante, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable).

0121 Además se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal de clorhidrato; cuya formulación puede ser Multaq®), cuyo proceso comprende poner en asociación la Dronedarona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (que puede formarse por un proceso como se ha descrito anteriormente), con (un) excipiente(s), adyuvante(s), diluyente(s) y/o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

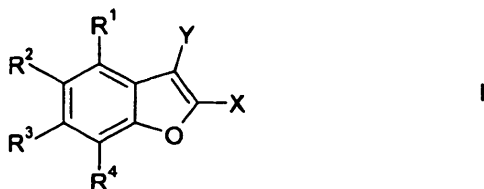
0122 Además se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo una sal hidrocloreuro) como se describe en la técnica (por ejemplo, en US 5,985,915 (ver Ejemplo 3), US 2004/0044070 (ver Ejemplos 1 a 5), US 7,323,439, US 2008/0139645 y/o CN 101152154), cuyo proceso comprende poner en asociación la Dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal de hidrocloreuro), con los otros ingredientes de las formulaciones relevantes. Por ejemplo, el clorhidrato de Dronedarona puede ponerse en asociación con: almidón de maíz, talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y lactosa (ver Ejemplo 3 de US 5,985,915); manitol, fosfato dihidrógeno de sodio anhidro y, opcionalmente, agua (ver Ejemplo 5 de US 5,985,915); hidroxipropil-β-ciclodextrina, dihidrato de fosfato monosódico y manitol (ver Ejemplo 1 de US 2004/0044070); hidroxipropil-β-ciclodextrina, dihidrógeno fosfato de sodio anhidro, manitol y, opcionalmente, agua (ver Ejemplos 2 y 3 de US 2004/0044070); mezcla de derivados metilados de β-ciclodextrina, manitol y, opcionalmente, agua (ver Ejemplo 4 de US 2004/0044070). Las formulaciones descritas pueden ser formas de comprimidos orales o formas inyectables (por ejemplo, US 2004/0044070 puede describir formas inyectables).

0123 En particular, puede proporcionarse además un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, que comprende poner en asociación la Dronedarona (o una de sus sales; preparada según los procesos aquí descritos), con un surfactante hidrofílico no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado de poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 407; Synperonic® PE/F127), opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos, por ejemplo como se describe en US 7,323,493. Por ejemplo, puede ponerse clorhidrato de Dronedarona en asociación con: metilhidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona, Synperonic® PE/F127 y, opcionalmente, cualquiera o más de sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y agua (ver por ejemplo Tableta A y Ejemplos 1 a 3 de US 7,323,493); almidón modificado de maíz, monohidrato de lactosa, talco, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio (ver por ejemplo, cápsula de gelatina de US 7,323,493); celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, lactosa anhidra, polivinilpirrolidona, Synperonic® PE/F127 y, opcionalmente, uno o más de macrogol 6000 y estearato de magnesio (ver Ejemplos 4 a 6 de US 7,323,493); celulosa microcristalina, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, Synperonic® PE/F127, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y lactosa monohidrato (ver Ejemplos 7 y 8 de US 7,323,493). La persona experta apreciará que, por ejemplo, en la citada lista de ingredientes, cada ingrediente no necesita estar presente en la formulación (y por lo tanto, el proceso para preparar la formulación puede comprender poner la Dronedarona en asociación con sólo algunos de los ingredientes mencionados anteriormente). Además, cuando se menciona un ingrediente, la persona experta apreciará que puede ser sustituido por otro ingrediente equivalente o similar que tiene la misma función (por ejemplo Synperonic® PE/F127 puede ser sustituido por otro agente surfactante adecuado y metilhidroxipropilcelulosa y almidón de maíz pueden ser reemplazados por otro ingrediente, como un agente disgregante adecuado o agente promotor de bioadherencia, etc.).

0124 Cuando una formulación farmacéutica es referida en este documento, incluye una formulación en una forma de dosificación apropiada para la ingesta (por ejemplo, en forma de comprimido o en forma inyectable). Por lo tanto, cualquier proceso mencionado en este documento que se refiera a un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona, o una de sus sales, puede comprender además una conversión apropiada a la forma de dosificación apropiada (y/o envasado adecuado de la forma de dosificación). Por ejemplo US 7,323,493 puede describir procesada a una forma de tableta adecuado (ver Ejemplos 1 a 8), que puede ser una cápsula de gelatina.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I,



- 5 o una sal o solvato del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 independientemente representan hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)_2R^{x1}$, $-OR^{x2}$, $-SR^{x3}$, $-S(O)R^{x4}$, $-S(O)_2R^{x5}$, $-N(R^{x6})R^{x7}$, $-N(R^{x6})C(O)R^{x9}$, $-N(R^{x10})S(O)_2R^{x11}$ o R^{x12} ;

X representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;

Y representa o $-C(O)-Z$;

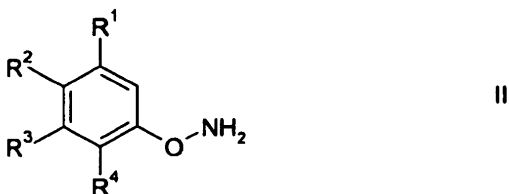
- 10 Z representa arilo o heteroarilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)_2R^{a1}$, $-SR^{a3}$, $-S(O)R^{a4}$, $-S(O)_2R^{a5}$, $-N(R^{a6})R^{a7}$, $-N(R^{a8})C(O)R^{a9}$, $-N(R^{a10})S(O)_2R^{a11}$ y R^{a12} ;

R^a representa un grupo oxi-protector, hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-C(O)_2R^{b1}$ y $-N(R^{b2})R^{b3}$;

- 15 R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} , R^{x10} , R^{a1} , R^{a3} , R^{a6} , R^{a7} , R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{b1} , R^{b2} y R^{b3} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;

R^{x4} , R^{x5} , R^{x11} , R^{x12} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a11} y R^{a12} representan de forma independiente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;

cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



- 20 o una sal o solvato del mismo o un derivado protegido en el que se protege la fracción de hidroxilamina ya sea con un grupo amino-protector o un grupo imino-protector que forma un grupo hidroxilamina protegido que es $-ON=C(R^{q1})OR^{q2}$ (en el que R^{q1} y R^{q2} representan independientemente alquilo C_{1-8}), y en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



- 25 o una sal o solvato del mismo, en donde Y y X son como se han definido anteriormente.

2. Un proceso según se reivindica en la Reivindicación 1, en donde R^2 representa $-NO_2$.
3. Un proceso según se reivindica en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde la reacción se lleva a cabo como un procedimiento de "un solo recipiente".
- 30 4. Un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción se realiza en ausencia de un reactivo de acilación.
5. Un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R1, R3 y R4 representan hidrógeno;

X representa n-butilo;

Z representa fenilo sustituido en la posición para por -OH, -OCH₃ o -O-bencilo;

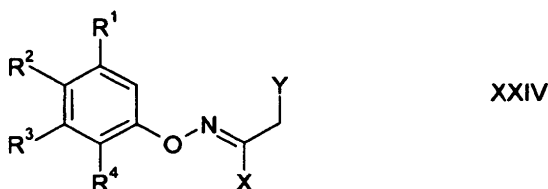
5 la reacción se realiza en presencia de un ácido, en el que el ácido es preferiblemente un ácido orgánico débil, y preferiblemente en el que la concentración del compuesto de fórmula II en el disolvente de ácido débil orgánico es de unos 0,1 M a unos 5 M (especialmente entre unos 0,6 M y 1,5M);

el compuesto de fórmula II se añade al compuesto de fórmula III;

la reacción se realiza a temperatura elevada, y/o

la presencia de compuestos de fórmulas II y III están en una relación molar de unos 3:2 a unos 2:3.

10 6. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el proceso porcede a través de un intermedio de fórmula XXIV,



en el que Y representa -C(O)Z, y R¹, R², R³, R⁴, X y Z son como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 5.

15 7. Un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el proceso comprende además la etapa adicional de cristalización del compuesto de fórmula I a partir de una solución.

20 8. Un proceso para la preparación de N-{2-(n-butil)-3-[4-(3-dibutilamino-propoxi)-benzoil]-benzofuran-5-il} metano-sulfonamida (Dronedarona), o una sal de la misma, cuyo proceso se **caracteriza porque** incluye como etapa de proceso un proceso según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.

25 9. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona, o una sal de la misma, cuyo proceso se **caracteriza porque** incluye como etapa de proceso un proceso según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.

10. Un proceso para la preparación de Dronedarona, o una sal de la misma, según se reivindica en la Reivindicación 8, que comprende:

- 30 1) un procedimiento para la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7;
- 2) en el caso de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, conversión de la fracción 4-metoxi a una fracción 4-hidroxi; seguido por, en cualquier orden factible,
- 3) conversión del grupo nitro (-NO₂) a un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃);
- 35 4) conversión del grupo -OH al grupo -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂; y
- 5) si es necesario/requerido, conversión de cualquier base libre de Dronedarona así formada a una sal.

11. Un proceso según se reivindica en la Reivindicación 10, donde el paso (1) comprende la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, que es seguido por el paso (4), luego el paso (3), luego el paso (5).

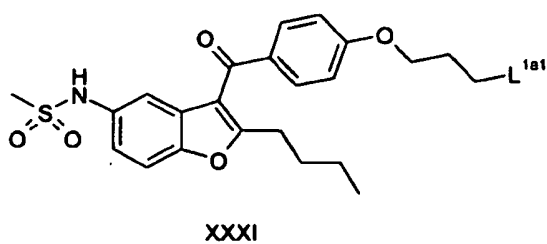
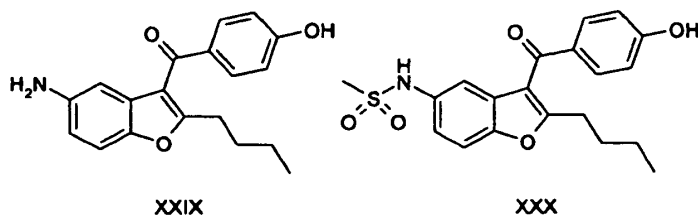
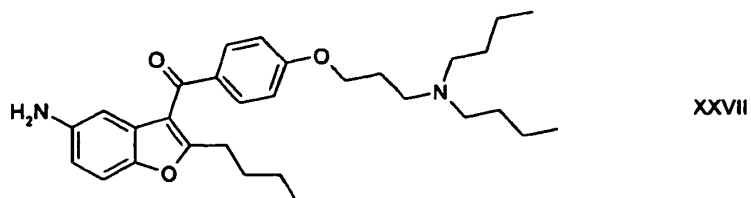
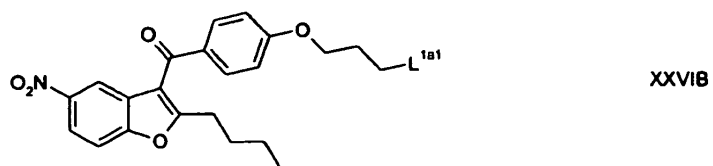
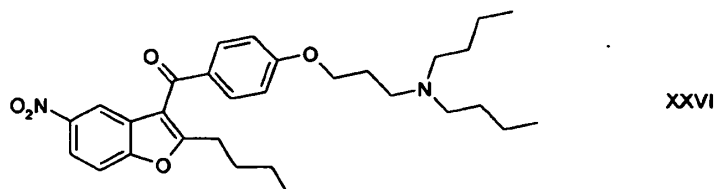
40 12. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona, o una sal de la misma, cuyo proceso comprende un proceso para la preparación de Dronedarona, o, una sal de la misma, según se reivindica en la Reivindicación 8, 10 o 11, seguido por poner en asociación Dronedarona (o una sal de la misma) así formada, con un(os) excipiente(s), adyuvante(s), diluyente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

45 13. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende Dronedarona, o una sal de la misma, cuyo proceso comprende un proceso para la preparación de Dronedarona, o, una sal de la misma, según se reivindica en la Reivindicación 8, 10 o 11, seguido por poner en asociación Dronedarona

(o una sal de la misma), con un surfactante hidrofílico no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado de poloxámeros, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos.

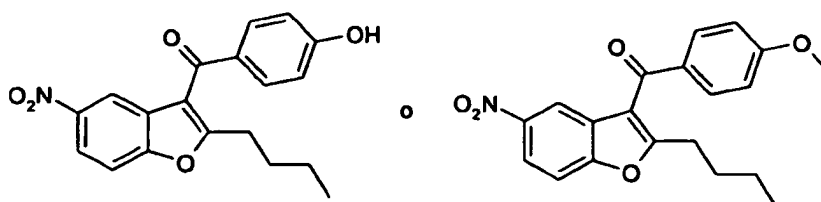
5

14. Un proceso para la preparación de un intermedio de Dronedarona, tal como se define por la fórmula XXVI, XXVIB, XXVII, XXIX, XXX o XXXI,



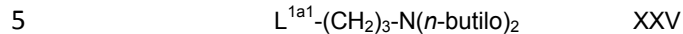
10

o una sal del mismo, en el que L¹a¹ representa un grupo saliente adecuado, y cuyo proceso comprende un proceso para la preparación de:



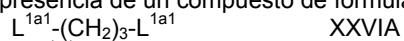
según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, seguido por uno o más de los siguientes pasos de proceso:

- (i) los descritos en (1), (2), (3) y (4) de la Reivindicación 10;
- (ii) reacción en presencia de un compuesto de fórmula XXV,



en donde L^{1a1} es un grupo saliente adecuado;

- (iii) reacción en presencia de un compuesto de fórmula XXVIA,



en donde cada L^{1a1} representa independientemente un grupo saliente adecuado;

- (iv) conversión del grupo nitro a un grupo $-NH_2$;
- (v) mesilación por reacción en presencia de un compuesto de fórmula XXVIII,



en donde L^{1a2} es un grupo saliente adecuado.