

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 245**

51 Int. Cl.:

C07D 295/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006** **E 06820980 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012** **EP 1912961**

54 Título: **Procedimiento para producir bepromolina**

30 Prioridad:

28.07.2005 EP 05291611

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

26.03.2013

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)
ZUGERSTRASSE 8
6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:

**WEBER, BEAT y
ROSENBERGER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 399 245 T3

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

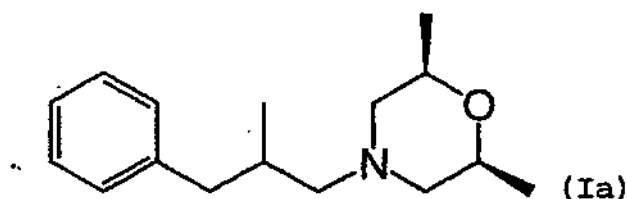
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir bepromolina

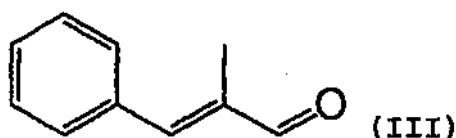
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para producir hidrocloreto de bepromolina (bepromolina HCl), que es un intermedio usado en la producción de hidrocloreto de amorolfina (AMF) (amorolfina HCl).

La amorolfina HCl es un ingrediente farmacéutico activo (API) usado en composiciones antimicóticas (antifúngicas) tópicas.

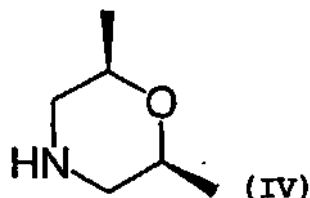
La patente francesa n° 2.463.767 describe métodos para producir amorolfina HCl, e intermedios en tal producción. En particular, se describe un método para la producción de base de bepromolina de fórmula (Ia):



implicando el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



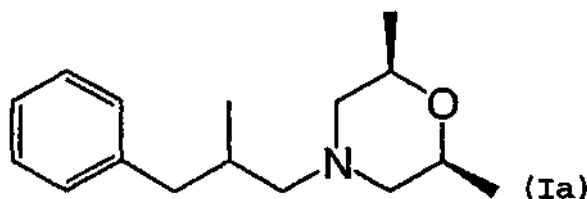
con un compuesto de la fórmula (IV):

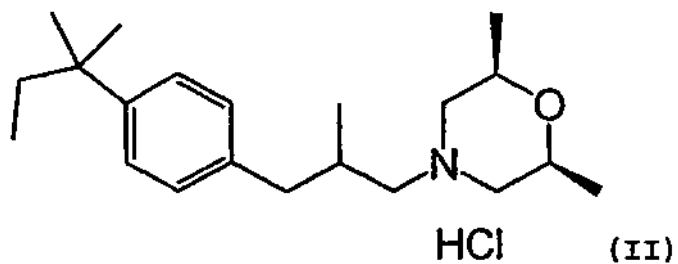
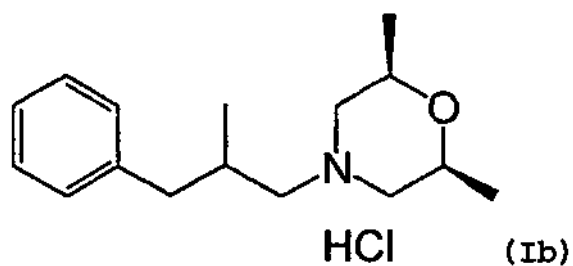


de manera que sufran hidrogenación catalítica para producir base de bepromolina. Los catalizadores sugeridos son aquellos generalmente usados para la hidrogenación, con mención específica de catalizadores de platino, paladio, paladio sobre carbón, o níquel Raney. No se hace mención del pH de las condiciones de hidrogenación.

Existe la necesidad de procedimientos mejorados para la producción de sales de amorolfina, por ejemplo amorolfina HCl, principalmente a través de una mejora de la producción de sus intermedios, tales como bepromolina o una sal de bepromolina, como por ejemplo bepromolina HCl.

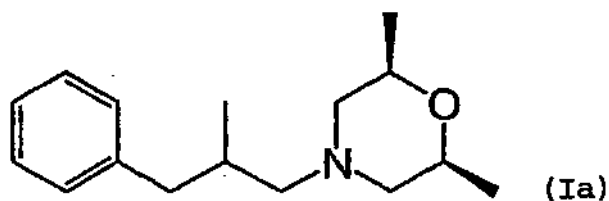
Como se usa aquí, la expresión "base de bepromolina" se refiere al compuesto de fórmula (Ia), la expresión "bepromolina HCl" se refiere al compuesto de fórmula (Ib), y la expresión "amorolfina HCl" (AMF HCl) se refiere al compuesto de fórmula (II):





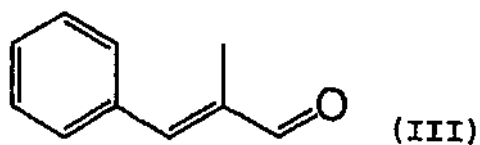
La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para producir bepromolina HCl, un intermedio en la producción de AMF CHL.

- 5 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para fabricar base de bepromolina, que es un compuesto de fórmula (Ia):



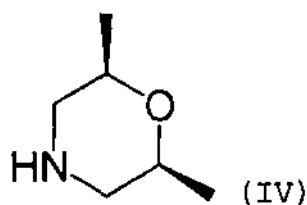
comprendiendo dicho procedimiento:

- (i) poner en contacto un compuesto de fórmula (III):



10

con un compuesto de fórmula (IV):



en presencia de un catalizador de paladio, metanol e hidrógeno gaseoso, caracterizado porque

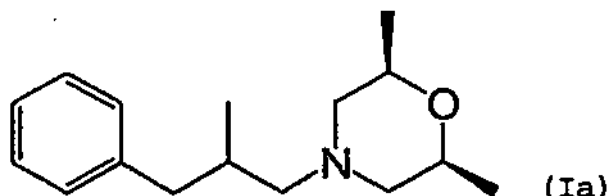
- 15 (ii) una vez que ha cesado el consumo de hidrógeno gaseoso, se añade ácido acético.

Esta adición de ácido acético (etapa (ii)) tiene como meta la reducción del doble enlace C=N bajo presión de hidrógeno.

La etapa (i) se lleva a cabo en condiciones básicas, y el ácido acético se añade una vez que ha cesado el consumo de hidrógeno gaseoso.

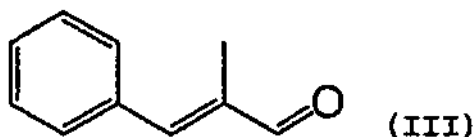
La reducción bajo presión de hidrógeno del doble enlace C=C se lleva a cabo mejor en condiciones básicas (etapa (i)), y, una vez que ha cesado el consumo de hidrógeno gaseoso, la reducción bajo presión de hidrógeno del doble enlace C=N se lleva a cabo mejor en condiciones acéticas (etapa (ii)).

En consecuencia, el procedimiento según la invención es un procedimiento para fabricar base de bepromolina, que es un compuesto de fórmula (Ia):

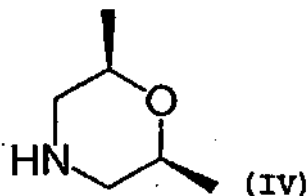


comprendiendo dicho procedimiento:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (III):



con un compuesto de fórmula (IV):



en presencia de un catalizador de paladio, metanol e hidrógeno gaseoso,

caracterizado porque la etapa (i) se lleva a cabo en condiciones básicas, y (ii) se añade ácido acético una vez ha cesado el consumo de hidrógeno gaseoso.

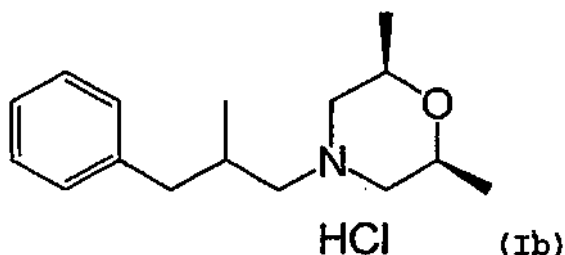
Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se denominan aquí “ α -metilcinaldehído” y “cis-2,6-dimetil-morfolina” (DMM), respectivamente.

En una realización, el catalizador de paladio comprende paladio precipitado sobre carbono.

Típicamente, las condiciones básicas se proporcionan mediante hidróxido potásico, aunque también se pueden usar otros álcalis. Se ha encontrado que es suficiente la inclusión de 1,5 a 2,0% en moles de hidróxido potásico, típicamente alrededor de 1,8% en moles de hidróxido de potasio.

Generalmente, los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se añaden en proporciones aproximadamente equimolares.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (Ib):



comprendiendo dicho procedimiento un procedimiento descrito anteriormente para el primer aspecto de la invención, seguido de la siguiente etapa:

- 5 (iii) poner en contacto el compuesto de fórmula (Ia) con tolueno y HCl gaseoso para producir un compuesto de fórmula (Ib).

En una realización, el tolueno y HCl gaseoso se añaden a una temperatura de hasta 50°C.

En una realización, el procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (Ib) incluye una o más de las siguientes etapas:

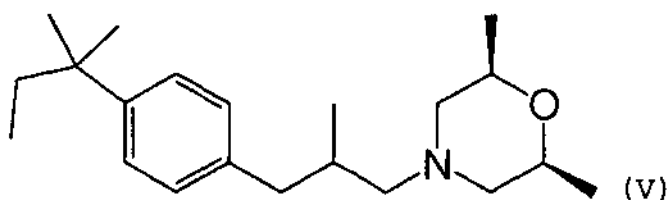
- 10 (a) purificar el compuesto de fórmula (Ia);
 (b) añadir tolueno y HCl gaseoso recientes;
 (c) ajustar el pH a 3 a 4;
 (d) enfriar hasta 0 a 5°C;
 (e) agitar durante al menos 1 hora; y
 (f) aislar el producto final de fórmula (Ib).

- 15 En una realización, la etapa (a) implica:

- (a1) filtrar y lavar el catalizador con metanol y agua;
 (a2) eliminar cualquier metanol usado;
 (a3) añadir tolueno y extraer los componentes inorgánicos usando agua; y
 (a4) eliminar el tolueno usado y DMM sin reaccionar.

- 20 Según la presente invención, la solubilización del compuesto de fórmula (Ia) en tolueno seguido de la acidificación con ácido clorhídrico es particularmente útil, debido a que esta etapa evita la destilación del compuesto de fórmula (Ia), que consume mucho tiempo. Además, la sal sólida de hidrocloreto de fórmula (Ib) obtenida en tolueno es más fácil de manipular que el compuesto líquido de fórmula (Ia), y se puede usar directamente en la siguiente reacción.

- 25 Un procedimiento descrito anteriormente para cualquiera de los aspectos primero o segundo de la presente invención puede estar comprendido en un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (V):



Los compuestos de fórmula (V) se denominan aquí "base de amorolfina" (base de AMF).

Por ejemplo, a fin de obtener base de amorolfina, se puede poner en contacto bepromolina HCl (compuesto (Ib)) con, por ejemplo, FeCl₃, y después se añade a 2-cloro-2-metilbutano.

Por ejemplo, a fin de obtener base de amorolfina, se puede convertir base de bepromolina (compuesto (Ia)) en bepromolina HCl mediante una etapa de salificación, y después se puede someter a las mismas reacciones como se describen aquí anteriormente (contacto con por ejemplo FeCl₃, y después adición a 2-cloro-2-metilbutano).

Típicamente, el procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (V) como se menciona anteriormente incluye la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ib) con 2-cloro-2-metilbutano en presencia de FeCl₃ como catalizador de Friedel-Crafts.

El catalizador de Friedel-Crafts se usará habitualmente en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano (DCM).

Típicamente, el compuesto de fórmula (Ib) se pone en contacto con el catalizador de Friedel-Crafts a temperatura ambiente.

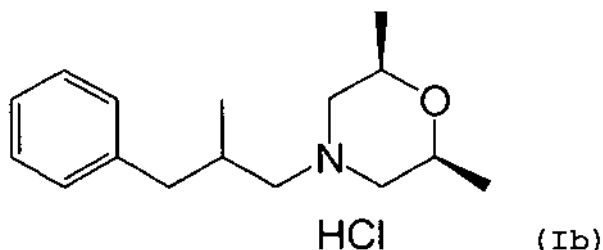
Habitualmente se añade el 2-cloro-2-metilbutano al compuesto de fórmula (Ib) a una temperatura de -40°C a -60°C, por ejemplo -50°C.

Cualquier procedimiento como se describe anteriormente también puede estar comprendido en un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (II) (AMF HCl).

El mencionado procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (II) comprende además la etapa de hacer cristalizar AMF HCl a partir de la adición de HCl a una disolución de base de AMF en etanol.

Las características típicas y usuales de cada aspecto de la invención son como para cada uno de los otros aspectos de la invención *mutatis mutandis*.

Finalmente, la presente invención describe el compuesto de fórmula (Ib) (bepromolina HCl):



como tal, que es obtenible según el procedimiento como se describe en el segundo aspecto de la invención.

La presente invención también describe el compuesto de fórmula (Ia) (base de bepromolina) o al compuesto de fórmula (Ib) (bepromolina HCl), teniendo cada uno de estos compuestos un grado de pureza superior o igual a 99,5%.

A lo largo de la memoria descriptiva, excepto que el contexto demande otra cosa, los términos “comprende” o “incluye”, o variaciones tales como “que comprende” y “que incluye”, se entenderán que implican la inclusión de una característica señalada, o grupo de características, pero no la exclusión de cualquier otra característica, o grupo de características.

La presente invención se describirá ahora solamente por medio de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar la invención.

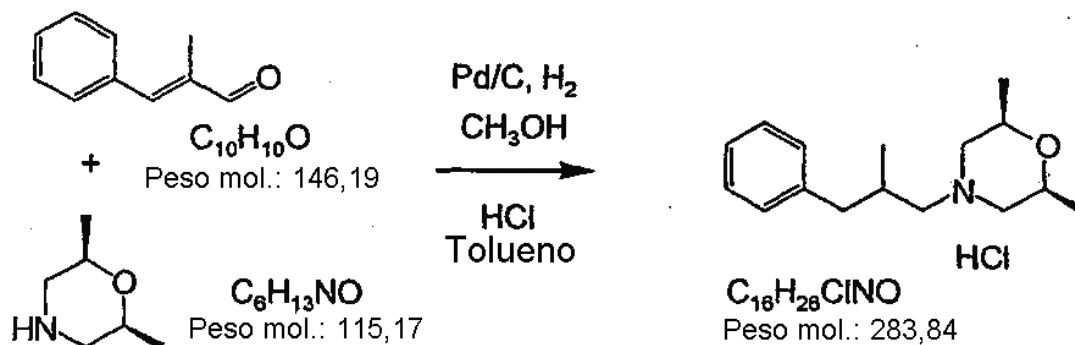
Ejemplo 1: Producción de bepromolina HCl

a) Consideraciones generales:

Una mezcla de una parte de α -metil-cinamaldehído a una parte de cis-2,6-dimetil-morfolina (DMM) se hidrogenó en metanol en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón, opcionalmente en condiciones básicas hasta que cesó la captación de H₂ gaseoso, indicando esto la terminación de la reducción del doble enlace C=C. Entonces se añadió ácido acético para la reducción del doble enlace C=N bajo presión de hidrógeno; el doble enlace C=N se forma entre el aldehído y el resto amino de los dos agentes reaccionantes, α -metil-cinamaldehído y DMM, respectivamente.

El catalizador se separó entonces por filtración, y el metanol se eliminó mediante destilación. Se añadió tolueno, y los componentes inorgánicos se eliminaron lavando con agua. El tolueno y la DMM sin reaccionar se eliminaron por destilación. Después se añadieron tolueno y HCl gaseoso recientes, y el pH se ajustó a 3-4. La bepromolina HCl se centrifugó y se secó.

Esquema de producción de bepromolina HCl:



Provisión de condiciones básicas

- 5 Las condiciones básicas se proporcionaron mediante KOH, que se usó para neutralizar los componentes ácidos presentes en el α -metil-cinamaldehído. La ausencia de trazas de ácido mejoró la cinética de la reacción. La reducción de la función aldehídica al alcohol correspondiente se evitó mediante la adición de KOH.

Disolvente

El metanol se puede sustituir por tolueno para evitar la etapa posterior de intercambio de disolventes.

Temperatura de hidrogenación

- 10 40°C es la temperatura óptima para ambas etapas de hidrogenación. Sin embargo, la temperatura se puede ajustar típicamente a no más de 45°C, preferiblemente entre 30 y 45°C.

Ácido acético

La reducción para el doble enlace C=N formado entre el aldehído y la función amino de los dos componentes se lleva a cabo bajo presión de hidrógeno en condiciones ácidas tras la adición de ácido acético.

- 15 Una relación molar de ácido acético a KOH es alrededor de 1,3 ($\pm 10\%$).

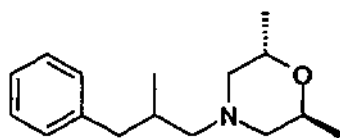
El ácido acético se añade típicamente a un intervalo de temperaturas entre 40 y 45°C, y no más de 45°C.

Intercambio de tolueno

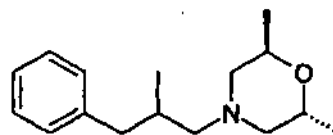
El tolueno se añade ventajosamente para facilitar las separaciones de fases y la etapa de destilación de la DMM sin reaccionar, mejorando así la pureza de bepromolina.

- 20 Pureza de bepromolina.HCl

los trans-isómeros (VI) y (VII) de bepromolina, que proceden de los isómeros trans presentes como subproductos en el material de partida de 2,6-dimetil-morfolina, se eliminan parcialmente durante la cristalización de bepromolina HCl.



(VI)



(VII)

La pureza de la bepromolina HCl (isómero cis) es mayor o igual a 99,5%.

- 25 Temperatura de estabilidad

El producto es estable hasta 150°C.

b) Síntesis:

(Los pesos se dan para 1 kmol de α -metil-cinamaldehído).

Se cargó un reactor con 146 kg de α -metil-cinamaldehído, 115 kg de cis-2,6-dimetil-morfolina, 2,1 kg de KOH al 50%, 278 kg de metanol y 5,8 kg de un catalizador de paladio/carbón, y después se llenó con hidrógeno a 15-25°C.

La hidrogenación se llevó a cabo entonces a una presión de ~2 bares y 35-45°C hasta que cesó el consumo de H₂.

Entonces se añadieron 1,5 kg de ácido acético, y se recommenzó la hidrogenación. La hidrogenación se llevó a cabo a una presión de ~2 bares y a una temperatura de 40-45°C hasta que no se consumió más H₂.

La mezcla de reacción se filtró, y el catalizador se lavó con metanol y agua.

Los disolventes se separaron por destilación a una temperatura de hasta 95°C a vacío.

Se realizaron dos extracciones usando tolueno y agua. El agua residual se eliminó por drenado.

Entonces se eliminó el disolvente por destilación a vacío.

El reactor se cargó con 904 kg de tolueno y 33 kg de HCl gaseoso a una temperatura de hasta 50°C. Después, el pH se ajustó a 3-4. La mezcla de reacción se enfrió y después se almacenó suficientemente hasta alcanzar la cristalización completa.

La mezcla se centrifugó y se lavó con tolueno frío (0-5°C). Se aisló una segunda cosecha de bepromolina HCl a partir del licor madre.

El procedimiento produjo 287 kg de bepromolina HCl húmeda, que entonces se secó a 60°C a vacío. Después de secar, la primera cosecha de bepromolina HCl 227 kg y la segunda 18 kg. Esto corresponde a un rendimiento de 87% (80% para la primera cosecha de bepromolina HCl y 7% para la segunda cosecha).

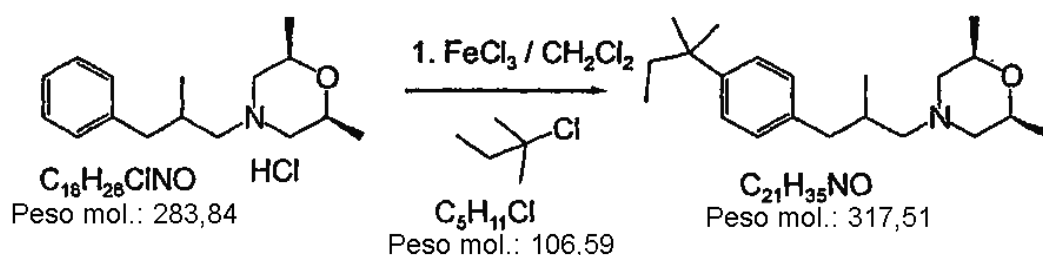
Ejemplo 2: Producción de base de amorolfina (referencia)

a) Consideraciones generales:

Se trató 1 parte de bepromolina.HCl con 1,3 partes de FeCl₃ ± 5% en diclorometano a temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfrió hasta aproximadamente -50°C, después de lo cual se añadieron 1 a 1,1 partes de 2-cloro-2-metilbutano.

Después de un tiempo de reacción apropiado de alrededor de 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo-agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua ácida, y después con disolución de fosfato de sodio y con disolución de hidróxido sódico. Después de separar con tolueno, se llevaron a cabo las extracciones con agua. Entonces se eliminó el disolvente. Después, el residuo se destiló.

Esquema de producción de base de amorolfina:



Temperatura de reacción para la adición de FeCl₃ a bepromolina HCl

La adición de FeCl₃ a bepromolina HCl tiene lugar a temperatura ambiente. A menores temperaturas, la alquilación de Friedel-Crafts subsiguiente fracasa parcial o completamente (Tabla 1).

Tabla 1

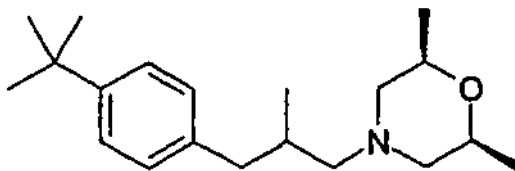
Temperatura (°C)	Ensayo de bepromolina en la base de amorolfina bruta (%)
20-30	8-14
0	14
-20	100

Catalizadores de Friedel-Crafts

Una relación molar adecuada de FeCl_3 a bepromolina es 1:2 a 1:5 equivalentes de catalizador. Se prefiere 1,3 equivalentes de FeCl_3 .

Temperatura de reacción para la alquilación de Friedel-Crafts

- 5 Para disminuir el subproducto de fenpropimorf (FPM), la reacción se lleva a cabo a baja temperatura, preferiblemente -50°C (véase la Tabla 2):



Fenpropimorf (FPM)

Tabla 2

Temperatura ($^\circ\text{C}$)	FMP (%)
-52 a -49	0,14-0,25
-40	1,7
-35	2,0
-20	2,7

10

Fenpropimorf (FMP) es un subproducto problemático puesto que es difícil de eliminar del producto final.

Relación de bepromolina HCl a 2-cloro-2-metilbutano

Se realizaron lotes con 10% de exceso de 2-cloro-2-metilbutano y a una relación de 1:1. El ensayo de FPM es menor para la relación 1:1, y de este modo se prefiere esta proporción.

- 15 Extracción con fosfato y alcalina

La amorolfina HCl (que está en el DCM) se convierte en la base libre durante estas extracciones. El fosfato se usó para eliminar trazas de Fe.

Intercambio de disolventes

- 20 Se obtienen ventajas si los disolventes se intercambian (es decir, tolueno en lugar de DCM): el volumen se reduce, y el agua residual está menos contaminada con disolvente clorado.

Extracción con tolueno-agua

Estas extracciones son necesarias para obtener la calidad apropiada para la destilación subsiguiente. Si se omiten estas extracciones, la base de amorolfina se descompone ligeramente a 180°C . La destilación se hace muy lenta, y se forman humos. La destilación a vacío no es posible entonces a escala de planta.

- 25 El rendimiento fue aproximadamente 90% de base de amorolfina bruta.

b) Síntesis:

(los pesos se dan para 1 kmol de bepromolina HCl)

- 30 El reactor se cargó con 212 kg de FeCl_3 y 757 kg de DCM. Se añadieron 284 kg de bepromolina HCl en 946 kg de DCM al reactor a $20-30^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se completó con 213 kg de DCM y se enfrió hasta -50°C . Se añadieron 107 kg de 2-cloro-2-metilbutano en 107 kg de DCM a -50°C , aunque es aceptable una temperatura de -60 a -45°C , y se agitó durante 2,5 horas. La hidrólisis se llevó a cabo usando 255 kg de hielo y 785 kg de agua.

Entonces se llevó a cabo la separación de fases.

Se realizaron extracciones usando agua ligeramente ácida (agua y HCl diluido), seguido de una extracción adicional con una disolución de Na_3PO_4 en agua. Se llevó a cabo una extracción subsiguiente usando NaOH diluido en agua hasta un $\text{pH} \geq 13$. A un valor de pH menor hay una eliminación incompleta de HCl, conduciendo a problemas de destilación. Se realizaron dos lavados con agua.

5 El disolvente se eliminó por destilación.

Se añadió tolueno, y se realizaron extracciones con agua. Finalmente, el disolvente se eliminó a vacío por destilación.

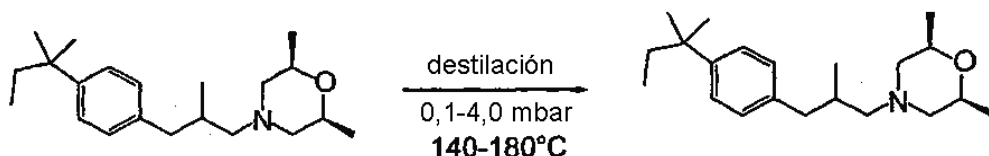
Esto produjo 283 kg de AMF bruta (aproximadamente 90% de base de AMF bruta).

Ejemplo 3: Destilación de base de amorolfina (referencia)

10 a) Consideraciones generales:

La etapa de destilación es necesaria para purificar base de amorolfina.

Esquema del procedimiento de destilación:



b) Destilación:

15 Se destilaron 283 kg de base de amorolfina bruta a 141°-144°C a presión reducida (típicamente 0,14-0,15 mbares). Las fracciones se combinaron de tal manera que el perfil de impurezas del material combinado está dentro de la especificación deseada.

Tras la destilación, se produjeron 190 kg de base de AMF (destiló aproximadamente 67% de base de AMF).

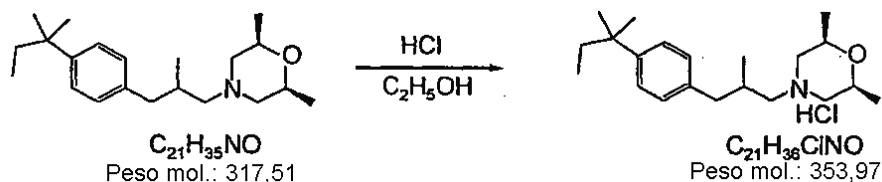
Ejemplo 4: Producción de amorolfina HCl y evaluación de la pureza del compuesto producido (referencia)

20 a) Consideraciones generales:

i) Objetivo: El objeto de esta etapa es asegurar que se eliminan apropiadamente impurezas suficientes con la formación de amorolfina HCl, y sólo se usa una etapa de cristalización con etanol.

25 ii) Producción de amorolfina HCl con base de amorolfina (etapa de salificación): Se añadió HCl gaseoso a una disolución de base de amorolfina en dos partes de etanol hasta que el pH alcanza 1,5 a 3. La amorolfina HCl cristaliza a alrededor de 45°C. La suspensión se enfrió hasta no menos de -15°C (lo que no debería tardar menos de 2 horas). La amorolfina HCl bruta se aisló mediante centrifugación y se lavó con etanol frío. La amorolfina HCl bruta se recrystalizó entonces en dos partes de etanol.

Esquema del procedimiento



30 Cantidades de subproductos en la base de amorolfina

Aparte de FPM, todas las impurezas presentes en la base de AMF se eliminaron en primer lugar mediante la salificación de la base de AMF en AMF HCl, y en segundo lugar mediante una etapa de cristalización a partir de etanol.

Los datos dados en la Tabla 3 se tomaron de diferentes experimentos de cristalización.

35

Tabla 3

	Bepromolina (%)	FPM (%)	Trans-isómeros (%)
Base de AMF	5	0,25	0,5
AMF HCl bruta	0,3	0,25	0,3
AMF HCl	<0,1	0,25	<0,2
Especif. requerida	<0,2	<0,3	<0,2

Temperatura de reacción

5 Durante la adición del HCl gaseoso, la temperatura se eleva en alrededor de 35°C. Esta exotermia se usó para calentar el lote. Tras la adición de HCl, la temperatura se elevó hasta un nivel que aseguró que la mezcla de reacción estaba en disolución.

La temperatura final de -20 a -15°C es importante para obtener un rendimiento óptimo.

Recristalización de la amorolfina HCl

10 El etanol es el disolvente preferido. La amorolfina HCl se disolvió en etanol caliente, y esta disolución se filtró para eliminar materia extraña. El filtrado se enfrió entonces a -15 a -20°C para obtener el rendimiento óptimo de cristalización. Tras la centrifugación, los cristales se lavaron con una cantidad apropiada de etanol.

Secado

La amorolfina HCl es estable hasta 150°C. Se usan condiciones de secado de 60°C en vacío, y no producen problemas con el disolvente residual.

15 b) Síntesis:

(Los pesos se dan para 1 kmol de base de AMF)

El reactor se cargó con 317 kg de AMF y 640 kg de etanol. Se añadieron 38 kg de HCl gaseoso a 10-65°C. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 60°C, seguido del enfriamiento hasta -15 a -20°C. La mezcla se almacenó durante 30 minutos a 2 horas.

20 La amorolfina HCl se centrifugó y se lavó con 210 kg de etanol.

Se usaron 2 partes de etanol para disolver la amorolfina HCl a 70-80°C.

La disolución caliente se filtró, y el filtro se enjuagó con 15 kg de etanol caliente. El filtrado se enfrió entonces hasta -15 a -20°C y se almacenó durante 30 minutos a 2 horas.

La amorolfina HCl cristalizada se centrifugó y se lavó con 210 kg de etanol.

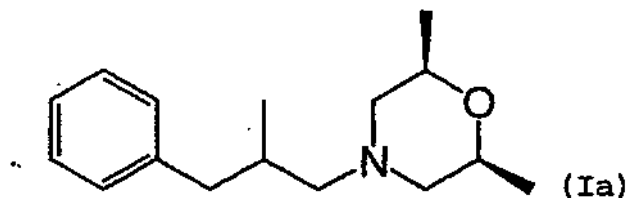
25 La mezcla se secó entonces a una temperatura de 60°C a vacío (<100 mbares).

Esto produjo 271 kg de AMF HCl. El rendimiento fue aproximadamente 77%.

30 Diversas modificaciones y variaciones a las realizaciones descritas de la invención serán manifiestas para los expertos en la técnica sin separarse del alcance de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferidas específicas, se debería entender que la invención, tal como se reivindica, no debería estar indebidamente limitada a tales realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos de llevar a cabo la invención que son obvios para los expertos en la técnica están destinadas a estar cubiertas por la presente invención.

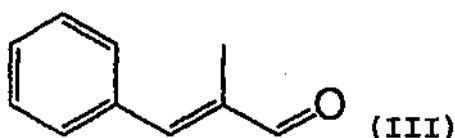
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (Ia):

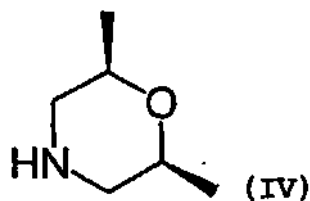


comprendiendo dicho procedimiento:

5 (i) poner en contacto un compuesto de fórmula (III):



con un compuesto de fórmula (IV):



en presencia de un catalizador de paladio, metanol e hidrógeno gaseoso, en condiciones básicas,

10 caracterizado porque

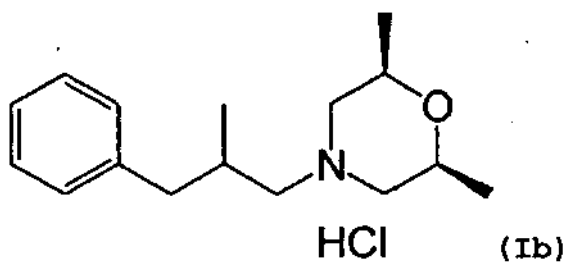
(ii) una vez ha cesado el consumo de hidrógeno gaseoso, se añade ácido acético.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las condiciones básicas se proporcionan mediante hidróxido de potasio.

15 3. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se añaden en proporciones equimolares.

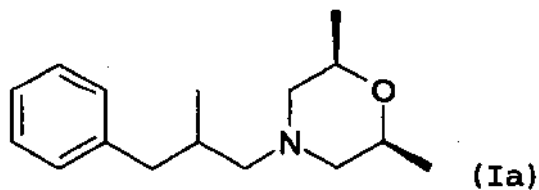
4. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que el catalizador de paladio comprende paladio precipitado sobre carbón.

5. Procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (Ib):



20 comprendiendo dicho procedimiento un procedimiento como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, seguido de la siguiente etapa:

(iii) poner en contacto el compuesto de fórmula (Ia):



con tolueno y HCl gaseoso para producir un compuesto de fórmula (Ib).

6. Procedimiento como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el tolueno y HCl gaseoso se añaden a una temperatura de hasta 50°C.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en el que el procedimiento comprende además una o más de las siguientes etapas:

(a) purificar el compuesto de fórmula (Ia);

(b) añadir tolueno y HCl gaseoso recientes;

(c) ajustar el pH a 3 a 4;

10 (d) enfriar hasta 0 a 5°C;

(e) agitar durante al menos 1 hora; y

(f) aislar el producto final de fórmula (Ib).