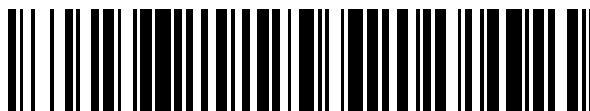


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 972**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/33 (2006.01)

C07C 233/43 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2010 E 10700974 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2387557**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de la N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida**

30 Prioridad:

13.01.2009 ES 200900089

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

05.11.2013

73 Titular/es:

**INTERQUIM, S.A. (100.0%)
Joan Buscallá, 10
08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**SALLARES ROSELL, JUAN y
MARQUILLAS, FRANCISCO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 427 972 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de la N-[5-(3-dimetilamino-acrililoil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida.

5

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del compuesto N-[5-(3-dimetilamino-acrililoil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida, de utilidad como intermedio en la obtención de productos farmacéuticos.

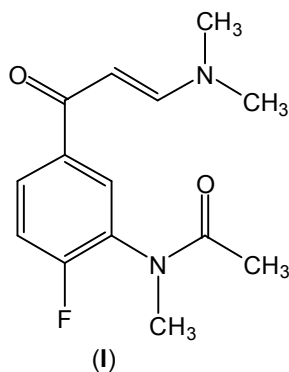
10

Estado de la técnica anterior

El compuesto N-[5-(3-dimetilamino-acrililoil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida, de fórmula (I), es un intermedio clave en la obtención de las pirazolo[1,5-a] pirimidinas halogenadas de gran afinidad sobre el receptor GABA_A descritas en la

15

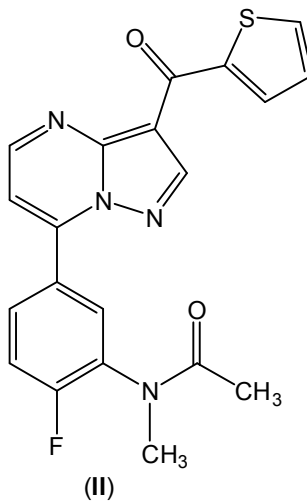
solicitud de patente EP1736475A1.



El compuesto N-[2-fluoro-5-[3-(tiofeno)-2-carbonil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]-N-metilacetamida (II), descrito por

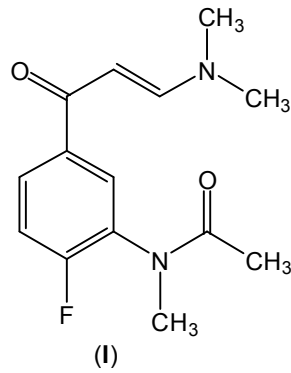
20

vez primera en dicha solicitud de patente, es particularmente interesante en el tratamiento y prevención de la ansiedad, la epilepsia, las alteraciones del sueño y el insomnio, en la inducción de la sedación-hipnosis y la anestesia, en la modulación del tiempo necesario para inducir el sueño y su duración, y en la inducción de la relajación muscular.

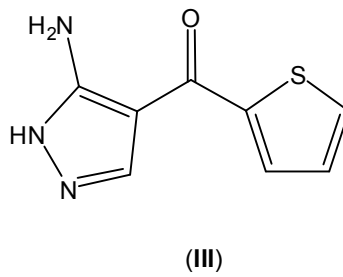


25

En dicha solicitud de patente, el compuesto final (II) se prepara por reacción de (I)

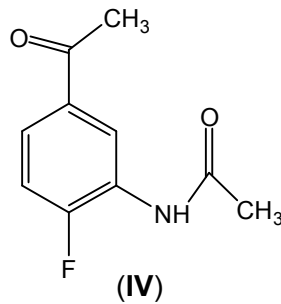


con el compuesto (5-amino-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-il-metanona, de fórmula (III)



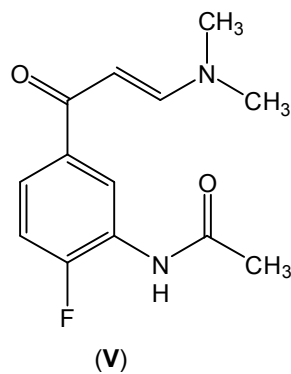
5

en ácido acético glacial. A su vez, el intermedio (I) se prepara en dos etapas, partiendo del compuesto N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-acetamida, de fórmula (IV)



10

que se trata con exceso de N,N-dimetilformamida dimetilacetal (NNDMF-DMA) y posterior N-metilación del compuesto resultante N-[5-(3-dimetilamino-acrilil)-2-fluoro-fenil]- acetamida, de fórmula (V)



15

con yoduro de metilo en dimetilformamida (DMF), a 0°C, en atmósfera inerte, y en presencia de hidruro sódico (Ejemplo preparativo 1).

El uso de reactivos peligrosos como son el yoduro de metilo y del hidruro sódico, así como de condiciones experimentales especiales, como es la baja temperatura requerida que es de 0°C y la conveniencia de trabajar en atmósfera inerte en la etapa (V) → (I), hacen que el procedimiento de la solicitud de patente EP1736475A1 sea poco recomendable para la fabricación industrial de la N-[2-fluoro-5-[3-(tiofeno)-2-carbonil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]-N-metilacetamida (II). Además, otros inconvenientes del proceso son que la obtención del intermedio clave (I) desde (IV) pasando por (V) ocurre con un rendimiento total del 40%, y que la pureza de (I), según se determina por HPLC, es del 94.9%.

En definitiva, existe la necesidad de disponer de otro procedimiento para llegar al intermedio (I) que evite materiales peligrosos y que resulte verdaderamente eficiente desde el punto de vista industrial.

Los autores de la presente invención han descubierto un nuevo procedimiento para la obtención de (I) más respetuoso con el medio ambiente, fácilmente industrializable en comparación con métodos actuales, y que conduce al producto con mayor rendimiento y mayor pureza.

Objeto de la invención

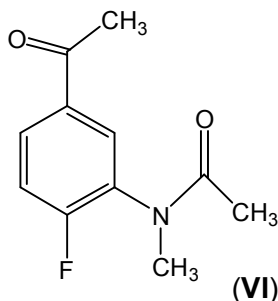
El objeto de la invención es un nuevo procedimiento para la preparación de la N-[5-(3-dimetilamino-acriiloil)-2-fluorofenil]-N-metil-acetamida (I) respetuoso con el medio ambiente, fácilmente industrializable, con buen rendimiento y pureza adecuada.

También es objeto de la invención un nuevo procedimiento para la preparación del producto N-[2-fluoro-5-[3-(tiofeno)-2-carbonil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]-N-metilacetamida (II).

Otro objeto de la invención es el nuevo compuesto intermedio N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-metil-acetamida (VI).

Descripción detallada de la invención

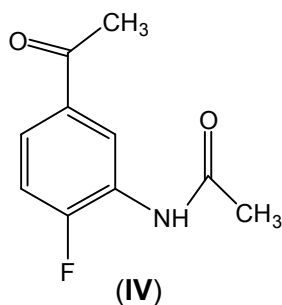
El procedimiento para la preparación de la N-[5-(3-dimetilamino-acriiloil)-2-fluorofenil]-N-metil-acetamida (I) objeto de la investigación comprende la reacción del compuesto de fórmula (VI)



con exceso de NNDMF-DMA en una proporción de 1,5-2,5 moles de NNDMF-DMA por cada mol del compuesto (VI) a reflujo, seguido de adición de un disolvente apolar aromático seleccionado del grupo consistente en tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a una temperatura en el rango de 70 a 90°C, y a continuación un disolvente apolar alifático seleccionado del grupo consistente en n-hexano, n-heptano, n-octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, y sus mezclas, a la misma temperatura.

En una realización preferida la proporción de NNDMF-DMA es de 2 moles por cada mol del compuesto (VI). En otras realizaciones preferidas se elige como disolvente apolar aromático el tolueno, la temperatura de reacción es de 80°C y el disolvente apolar alifático es el n-heptano.

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto (VI) se obtiene por un procedimiento que comprende la reacción del compuesto de fórmula (IV)



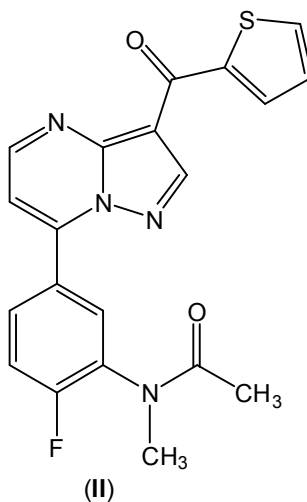
5 con un agente metilante seleccionado del grupo consistente en p-toluensulfonato de metilo, o-nitrobenzenosulfonato de metilo, m-nitrobenzenosulfonato de metilo, p-nitrobenzenosulfonato de metilo y metansulfonato de metilo, en un disolvente polar aprótico seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahidrofurano, y sus mezclas, seguido de neutralización con un agente básico seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y bicarbonato cálcico.

10

Las reacción de metilación se realiza añadiendo a una temperatura de 10 – 50°C el agente básico, en una proporción de 1,0 a 1,5 moles respecto del sustrato (IV), en presencia del agente metilante que está en una proporción de 1,0 a 1,5 moles respecto del sustrato (IV).

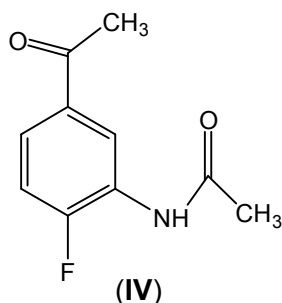
15 En otras realizaciones preferidas la temperatura de reacción es de 30°C, el agente metilante seleccionado es el p-toluensulfonato de metilo, utilizado en proporción de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV), el disolvente polar aprótico es el acetonitrilo, y el agente básico es hidróxido sódico, utilizado en proporción de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV) y adicionado con posterioridad a la introducción del agente metilante.

20 El segundo objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de la N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno)-2-carbonil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil}-N-metilacetamida (II)



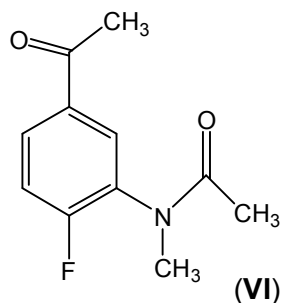
25 que comprende las siguientes etapas:

- a) reacción del compuesto de fórmula (IV)



con un agente metilante seleccionado del grupo consistente en p-toluensulfonato de metilo, o-nitrobenenosulfonato de metilo, m-nitrobenenosulfonato de metilo, p-nitrobenenosulfonato de metilo y metansulfonato de metilo, en una
 5 proporción de 1,0 a 1,5 moles respecto del sustrato (IV), a una temperatura de 10-50°C, en un disolvente polar aprótico seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahidrofurano, y sus mezclas, seguido de neutralización con un agente básico
 10 seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y bicarbonato cálcico, en una proporción de 1,0 a 1,5 moles respecto del sustrato (IV);

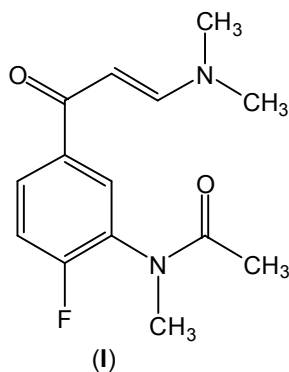
b) reacción del compuesto resultante de fórmula (VI)



15

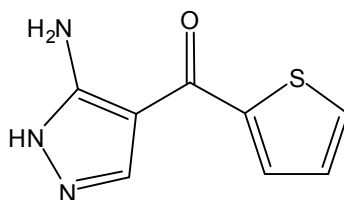
con exceso de NNDMF-DMA según una proporción de 1,5-2,5 moles de NNDMF-DMA por cada mol del compuesto (VI) a reflujo, seguido de adición de un disolvente apolar aromático seleccionado del grupo consistente en tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a una temperatura en el rango de 70 a
 20 90°C, y a continuación un disolvente apolar alifático seleccionado del grupo consistente en n-hexano, n-heptano, n-octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, y sus mezclas, a la misma temperatura; y

c) reacción del compuesto resultante de fórmula (I)



25

con el compuesto de fórmula (III)



(III)

en ácido acético glacial a una temperatura en el rango de 60 a 90°C durante un período de 2-6 horas, y adición de un alcohol alifático seleccionado del grupo consistente en isopropanol, etanol, n-propanol y metanol.

5

En una realización preferida del segundo objeto de la invención, se seleccionan las siguientes opciones:

- (i) en la etapa a) adicionar primero el p-toluensulfonato de metilo como agente metilante, en una proporción de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV), a una temperatura de 30°C, en un medio de acetonitrilo como disolvente polar aprótico, y a continuación añadir el hidróxido sódico como agente básico, en una proporción de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV);
- (ii) en la etapa b) la proporción de 2 moles de NNDMF-DMA por cada mol del compuesto (VI), el tolueno como disolvente apolar aromático, la temperatura de 80°C, y el n-heptano como disolvente apolar alifático; y
- (iii) en la etapa c) la temperatura de 75°C, el período de tiempo de 4 horas, y el isopropanol como alcohol alifático.

Se ha descubierto sorprendentemente que la combinación de la simple permutación en el orden de las reacciones que conducen a (I) desde (IV) pasando por (VI), en lugar de la obtención de (I) desde (IV) pasando por (V) descrita en el Ejemplo preparativo 1 de la solicitud de patente EP1736475A1, el subsiguiente uso de un sulfonato de metilo como agente metilante preferentemente el p-toluensulfonato de metilo, en lugar del yoduro de metilo según se describe en dicho ejemplo, el empleo de una base débil (bicarbonato, carbonato, o hidróxido, todos ellos alcalinos o alcalino térreos) en lugar de un hidruro alcalino, según se describe en dicho ejemplo de la patente EP1736475A1, y la adición de dicha base con posterioridad a la introducción del agente metilante presenta en su conjunto las ventajas de un mayor rendimiento total, que en el procedimiento de la presente invención es del 83%, y de la pureza de (I) que, según se determina por HPLC, es del 99.7%.

La mayor pureza alcanzada en este nuevo procedimiento radica, además de en efectuar la metilación sobre el compuesto cetona (IV), más estable que el compuesto enamina (V) del procedimiento de la patente EP1736475A1, en haber descubierto unas condiciones de metilación que evitan la formación del anión inestable del grupo acetamida, así como en conseguir minimizar la sustitución nucleófila del átomo de flúor del compuesto (IV).

Además, los cambios introducidos evitan la necesidad de reactivos peligrosos para la seguridad de las personas y el medio ambiente, y evitan condiciones de trabajo especiales, sobre todo en cuanto a temperatura y atmósfera inerte se refiere. El procedimiento resultante, es pues notablemente ventajoso puesto que permite una industrialización más segura y eficiente.

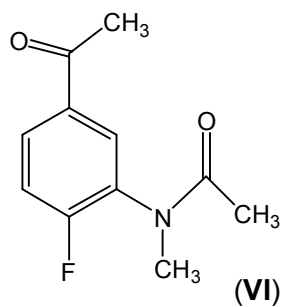
Las ventajas de la presente invención frente a la solicitud de patente EP1736475A1 se ponen de manifiesto en la Tabla 1.

40

Datos comparativos en la obtención del intermedio clave (I)

Tabla 1	EP1736475A1 (IV) → (V) → (I) Ejemplo preparativo 1		Presente invención (IV) → (VI) → (I) Ejemplo 1 Ejemplo 2		
	(IV) → (V)	(V) → (I)	(IV) → (VI)	(VI) → (I)	
Reacciones	(IV) → (V)	(V) → (I)	(IV) → (VI)	(VI) → (I)	
Reactivos	NNDMF-DMA	NaH / ICH ₃	p-toluensulfonato de metilo / NaOH	NNDMF-DMA	
Disolventes		DMF	acetonitrilo	NNDMF-DMA	tolueno / n-heptano
Condiciones experimentales	reflujo 6,5h	0°C, atmósfera inerte 5,5h	15-30°C 15h	reflujo 8h	80-15°C ≈2h
Rendimiento total (I)	40%		83%		
Pureza (I)	94,9%		99,7%		

El tercer objeto de la presente invención lo constituye el nuevo compuesto intermedio N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-5 metil-acetamida de fórmula (VI)

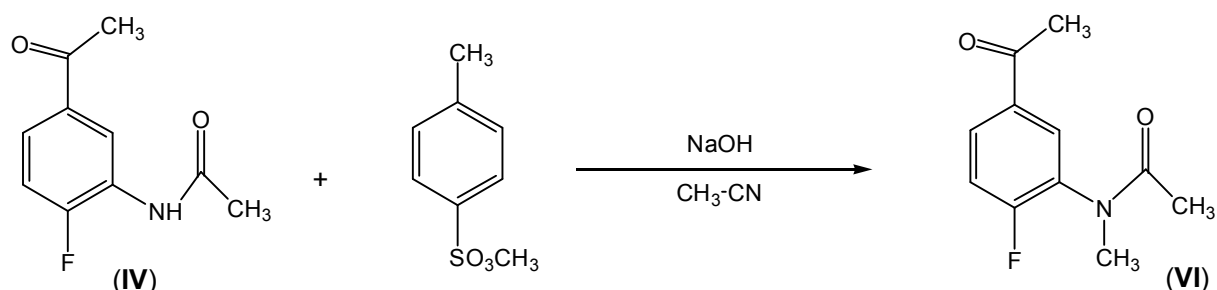


10 Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de la N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-metil-acetamida (VI)

15



En 800mL de acetonitrilo se disolvieron 80 g (0,41 moles) de N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-acetamida (IV) (US2005070555) y 83,77 g (0,45 moles) de p-toluensulfonato de metilo. Se enfrió a 15-20°C y se añadieron 18,00 g (0,45 moles) de hidróxido sódico. La mezcla resultante se calentó a 30°C y se mantuvo en agitación durante 15 h. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo: n-heptano 70:30) reveló que se había completado la reacción. Se enfrió a 15-20°C y se añadieron 400mL de agua. Se destiló la mayor parte de acetonitrilo a presión reducida, y la solución acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno (2x400mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron primero con 400mL de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y después con 2x400mL de agua. Se concentró a presión reducida hasta casi sequedad, y el crudo resultante se cristalizó disolviéndolo a 50°C con una mezcla de 48mL de tolueno y 282mL de n-heptano, y enfriando lentamente hasta 15°C. El sólido formado se filtró y lavó con una mezcla fría (10-15°C) de 40mL tolueno y 248mL de n-heptano. Se secó en vacío a 30°C. Se obtuvo un sólido blanco (78 g, 91% rendimiento) de P.f. = 75,5-76,5°C.

15 MS (ES) m/z = 210 (MH⁺)

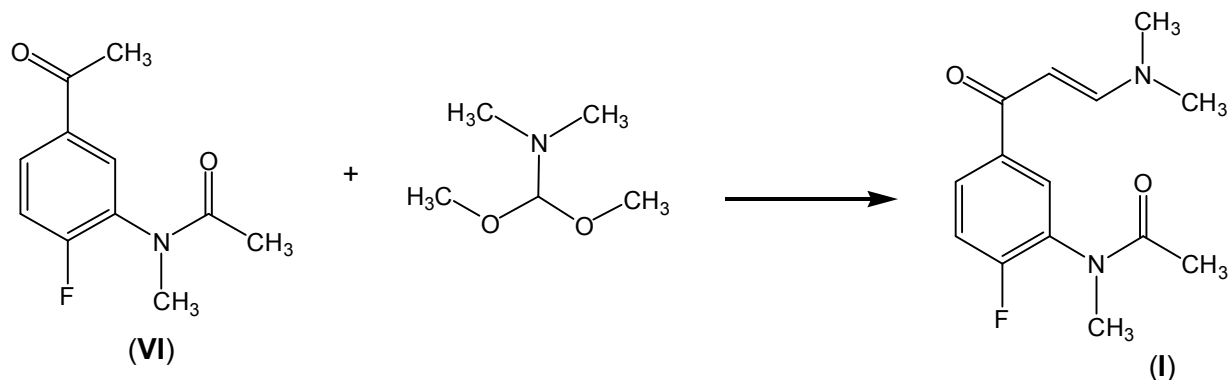
¹H NMR (400 MHz, Cl₃CD): δ 1,81 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,17 (3H, s), 7,23 (1H, t, J= 8,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J= 7,6 Hz, J'= 2,4 Hz), 7,90 (1H, m).

20 HPLC = 99,9%

Ejemplo 2

Síntesis de la N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida (I)

25



Se disolvieron 75,0 g (0,36 moles) de N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-metil-acetamida (VI) en 96,3mL (86,4 g, 0,72 moles) de NNDMF-DMA. La solución resultante se calentó a reflujo durante 8 horas. A 80°C se añadieron 400mL de tolueno, y a continuación lentamente a la misma temperatura se añadieron 400mL de n-heptano. La solución resultante se enfrió lentamente hasta 15-20°C. El sólido blanco-amarillento cristalizado se filtró y lavó con 263mL de tolueno: n-heptano (1:1). Se secó en vacío a 40°C. Se obtuvo un sólido blanco amarillento (84,1g, 91,7% rendimiento) de P.f. = 131-132°C.

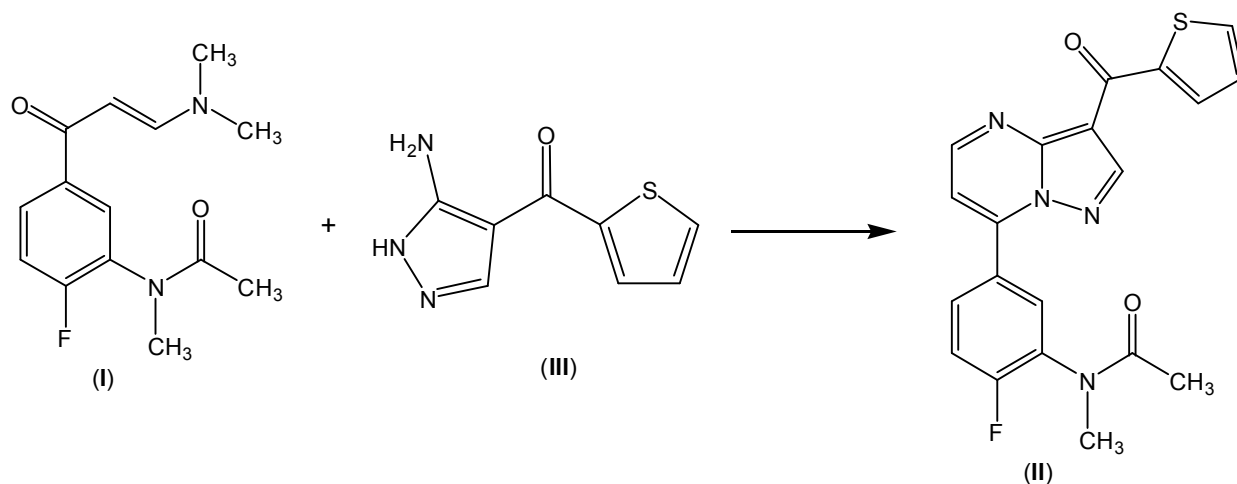
35 MS (ES) m/z = 265 (MH⁺)

¹H NMR (400 MHz, Cl₃CD): δ 1,81 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,20 (3H, s), 5,57 (1H, d, J = 12 Hz), 7,14 (1H, t, J= 8,8 Hz), 7,74-7,85 (3H, m).

40 HPLC = 99,7%

Ejemplo 3

Síntesis de la N-[2-fluoro-5-[3-(tiofeno)-2-carbonil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]-N-metilacetamida (II)



5

Una mezcla de 10 g (0,038 moles) de N-[5-(3-dimetilamino-acrililoil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida (I) y 9,6 g (0,038 moles) de (5-amino-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-il-metanona (III) en 30mL de ácido acético glacial se calentó a 75°C durante 4 horas. Se añadieron 30mL de isopropanol y el sólido precipitado se filtró y lavó con 90mL de isopropanol.

10 Se secó en vacío a 40°C, obteniéndose 12,9 g (86,5% rendimiento) de un sólido blanco-amarillento de P.f. = 158-159°C.

MS (ES) m/z = 395 (MH⁺)

15 ¹H NMR (400 MHz, Cl₃CD): δ 1,92 (3H, s), 3,24 (3H, s), 7,09 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,97-8,01 (2H, m), 8,07 (1 H, dd, J = 2,0 Hz, J = 7,6 Hz), 8,64 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 4 Hz).

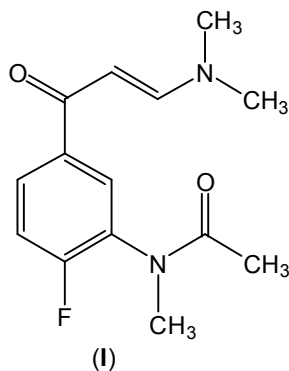
HPLC = 99,7%

20

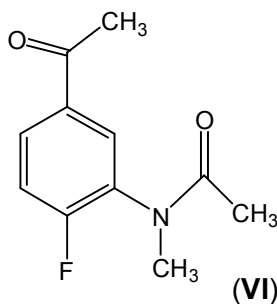
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de la N-[5-(3-dimetilamino-acrililoil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida, de fórmula (I)

5



que comprende la reacción del compuesto de fórmula (VI)



10

con exceso de N,N-dimetilformamida dimetilacetal (NNDMF-DMA) según una proporción de 1,5-2,5 moles de NNDMF-DMA por cada mol del compuesto (VI) a reflujo, seguido de adición de un disolvente apolar aromático seleccionado del grupo consistente en tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a una temperatura en el rango de 70 a 90°C, y a continuación un disolvente apolar alifático seleccionado del grupo consistente en n-hexano, n-heptano, n-octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, y sus mezclas, a la misma temperatura.

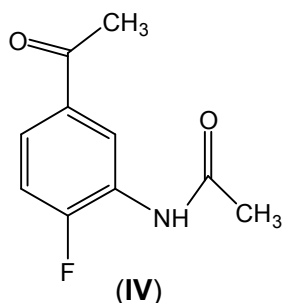
15

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción de NNDMF-DMA es de 2 moles por cada mol del compuesto (VI).
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el disolvente apolar aromático es tolueno.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la temperatura es de 80°C.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente apolar alifático es n-heptano.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula (VI) se obtiene por un procedimiento que comprende la reacción del compuesto de fórmula (IV)

20

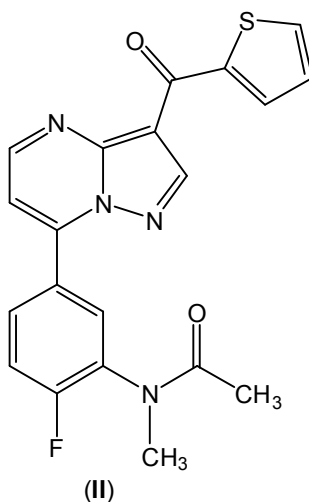
25

30



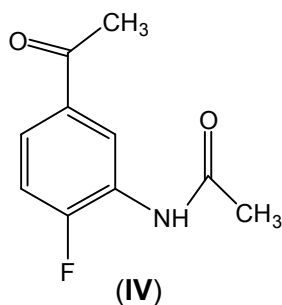
con un agente metilante seleccionado del grupo consistente en p-toluensulfonato de metilo, o-nitrobenzenosulfonato de metilo, m-nitrobenzenosulfonato de metilo, p-nitrobenzenosulfonato de metilo y metansulfonato de metilo, en un disolvente polar aprótico seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahidrofurano, y sus mezclas, según una proporción de 1,0 a 1,5 moles de agente metilante por cada mol del compuesto (IV), a una temperatura de 15-50°C, seguido de neutralización a la misma temperatura con un agente básico seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y bicarbonato cálcico, según una proporción de 1,0 a 1,5 moles de agente básico por cada mol del compuesto (IV).

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente metilante es p-toluensulfonato de metilo.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en el que la proporción de p-toluensulfonato de metilo es de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV).
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el disolvente polar aprótico es acetonitrilo.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el agente básico es hidróxido sódico.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que la proporción de hidróxido sódico es de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV).
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la temperatura es de 30°C.
13. Procedimiento para la preparación de la N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno)-2-carbonil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil}-N-metilacetamida (II)



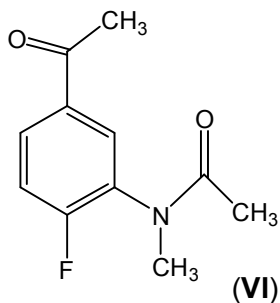
que comprende las siguientes etapas:

- a) reacción del compuesto de fórmula (IV)



5 con un agente metilante seleccionado del grupo consistente en p-toluensulfonato de metilo, o-nitrobenzenosulfonato de metilo, m-nitrobenzenosulfonato de metilo y metansulfonato de metilo, en un disolvente polar aprótico seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahidrofurano, y sus mezclas, según una proporción de 1,0 a 1,5 moles de agente metilante por cada mol del compuesto (IV), a una temperatura de 10- 50°C, seguido de neutralización a la misma temperatura con un agente básico
 10 seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y bicarbonato cálcico, según una proporción de 1,0 a 1,5 moles de agente básico por cada mol del compuesto (IV);

b) reacción del compuesto resultante de fórmula (VI)



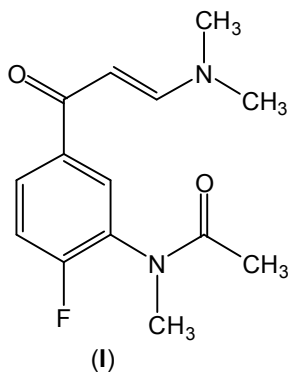
15

con exceso de NDMF-DMA según una proporción de 1,5-2,5 moles de NDMF-DMA por cada mol del compuesto (VI) a reflujo, seguido de adición de un disolvente apolar aromático seleccionado del grupo consistente en tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a una temperatura en el rango de 70 a 90°C, y a continuación un disolvente apolar alifático seleccionado del grupo consistente en n-hexano, n-heptano, n-octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, y sus mezclas, a la misma temperatura; y

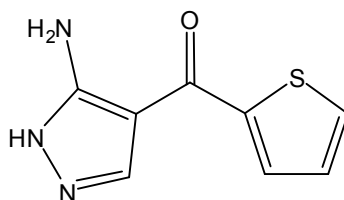
20

c) reacción del compuesto resultante de fórmula (I)

25



con el compuesto de fórmula (III)



(III)

en ácido acético glacial a una temperatura en el rango de 60 a 90°C durante un período de 2- 6 horas, y adición de un alcohol alifático seleccionado del grupo consistente en isopropanol, etanol, n-propanol y metanol.

5

14. Procedimiento según la reivindicación 13 en el que

(i) en la etapa a) el agente metilante es p-toluensulfonato de metilo empleado en una proporción de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV), el disolvente polar aprótico es acetonitrilo, la temperatura es de 30°C, y el agente básico es hidróxido sódico en una proporción de 1,1 moles por cada mol del compuesto (IV);

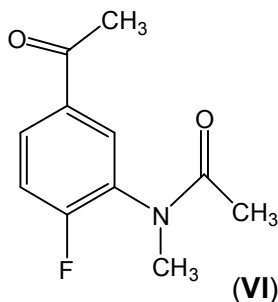
10

(ii) en la etapa b) la proporción de NDMF-DMA es de 2 moles por cada mol del compuesto (VI), el disolvente apolar aromático es tolueno, la temperatura es de 80°C, y el disolvente apolar alifático es n-heptano; y

15

(iii) en la etapa c) la temperatura es de 75°C, el período de tiempo es de 4 horas, y el alcohol alifático es isopropanol.

15. El compuesto N-(5-acetil-2-fluorofenil)-N-metil-acetamida de fórmula (VI)



(VI)

20

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10 • EP 1736475 A1 [0002] [0005] [0019] [0020] [0022]

• US 2005070555 A [0025]