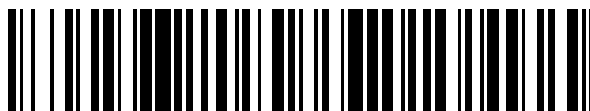


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 349**

51 Int. Cl.:

C07C 235/60 (2006.01)

C07C 231/08 (2006.01)

C07C 233/24 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

C07D 265/26 (2006.01)

C07C 235/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2005 E 05818421 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1838664**

54 Título: **Proceso de fabricación de salicilamidas N-sustituidas**

30 Prioridad:

16.12.2004 GB 0427603

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

05.10.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**RISS, BERNHARD y
MEIER, ULRICH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 547 349 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 fabricación de salicilamidas N-sustituidas

Campo de la invención

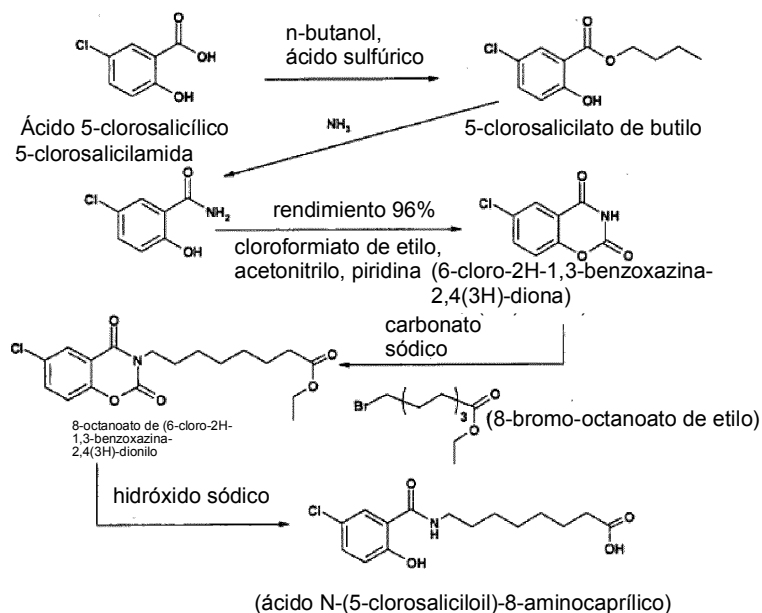
5 La presente invención se refiere a un método para preparar salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas, y sus sales, hidratos y solvatos. En particular, la presente invención se refiere a un método para preparar ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y su correspondiente monohidrato disódico.

Las salicilamidas N-sustituidas preparadas según el método de la presente invención son apropiadas para usar en composiciones para suministrar a mamíferos agentes activos por vía oral u otras vías de administración.

Antecedentes de la invención

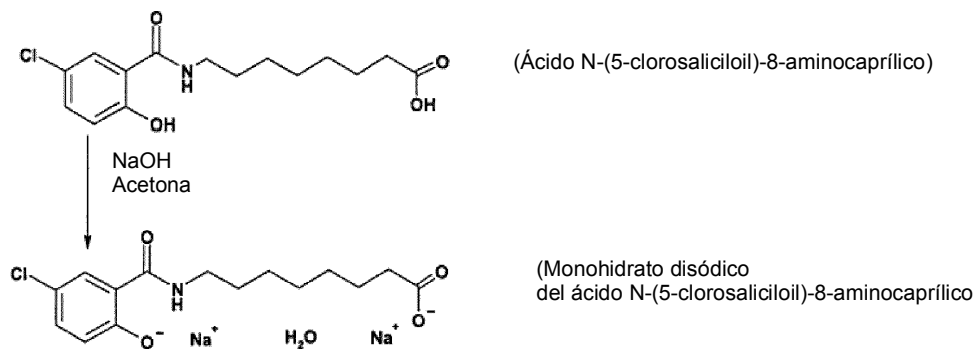
10 En los documentos WO 2000 059863 A1, WO 2001 092206 A1 y WO 2001 070219 A1 (EMISPHERE), por ejemplo, se describen procesos para preparar salicilamidas N-sustituidas, y en el Esquema 1 se muestra un ejemplo de proceso para preparar 5-CNAC (una salicilamida N-sustituida) que es conocido en la técnica.

Esquema 1. Ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico



15 Además, en el Esquema 2 se representa un método común para la producción de una sal de 5-CNAC en presencia de NaOH y acetona.

Esquema 2.



20 Adicionalmente, se hace referencia a los documentos siguientes:

5 US 2003 216593 (BAY) ofrece un método rápido y de alto rendimiento para preparar intermedios de salicilamida. El método comprende hacer reaccionar un éster alquílico C₄ o mayor de ácido salicílico o un derivado del mismo con al menos una amina seleccionada del grupo que consiste en monoalquilaminas, dialquilaminas, amoniaco y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores en alcohol para dar la salicilamida. El éster alquílico C₄ o mayor de ácido salicílico o derivado del mismo se prepara, preferiblemente, haciendo reaccionar ácido salicílico o un derivado del mismo, con un alcohol C₄ o mayor, en presencia de al menos una de las siguientes sustancias: ácido sulfúrico, un ácido sulfónico, y un ácido mineral. Este proceso para preparar intermedios de salicilamida a partir de ácido salicílico o un derivado del mismo tiene, por lo general, un tiempo de ciclo de aproximadamente 2 días, y rinde aproximadamente 95% de un material con 99% de pureza.

10 US 2002 065255 (BAY) se refiere a un método para preparar una salicilamida alquilada a partir de una salicilamida protegida y activada. El método comprende las etapas de (a) alquilar la salicilamida protegida/activada con un agente alquilante para formar una salicilamida alquilada protegida/activada, y (b) desproteger y desactivar la salicilamida alquilada protegida/activada, de manera simultánea o en cualquier orden, para formar la salicilamida alquilada. Las salicilamidas alquiladas preparadas por este método son adecuadas para usar en composiciones para suministrar agentes activos a animales por vía oral u otras vías de administración.

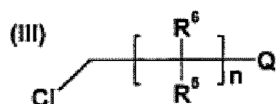
15 US 2005 148497 (KHAN) incluye formulaciones que demuestran la viabilidad de absorción oral, que comprenden compuestos de GLP-1 y agentes de suministro concretos tales como, por ejemplo, 5-CNAC.

20 US 2005 054557 (GOLDBERG) hace referencia a una composición que comprende un agente de suministro, hormona paratiroidea y calcitonina. Esta composición muestra un aporte aumentado de hormona paratiroidea y/o calcitonina y es útil para el tratamiento de la osteoporosis. Asimismo, la composición permite el aporte simultáneo por vía oral de hormona paratiroidea y calcitonina. La composición de la presente invención se puede formular como una forma de dosificación unitaria tal como una forma de dosificación unitaria oral. El documento propone también un método para suministrar hormona paratiroidea y calcitonina a un animal que las necesite mediante la administración de la composición.

25 La presente invención busca mejorar el proceso de la técnica anterior, con el objetivo de obtener un proceso robusto y de alto rendimiento, adecuado para producir cantidades a granel de un producto de alta calidad.

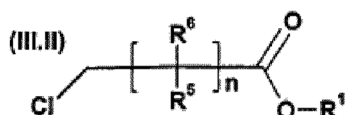
Compendio de la invención

30 En un sentido amplio, la presente invención se refiere a un método para preparar salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas y sus sales. El método comprende hacer reaccionar un compuesto sustituido con cloro de la fórmula (III) (según se define más adelante) con carsalam (6-cloro-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona) o un derivado del mismo, según sea necesario, en presencia de una fuente de iones bromuro, por ejemplo, una sal de bromo de un metal alcalino, por ejemplo, NaBr.

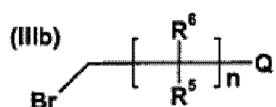


35 en donde n es un número entero de 1 a 8, Q significa un grupo fácilmente convertible en un resto de ácido carboxílico, y R⁵ y R⁶ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, -OH, NR³R⁴, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo C₂, C₃ o C₄, en donde R³ y R⁴ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, haloalquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo C₂, C₃ o C₄.

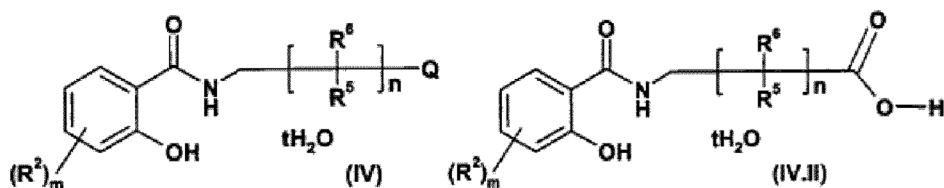
Una clase preferida de compuestos de fórmula III tiene la fórmula III,II que se muestra a continuación:



40 Se considera que la presencia de la sal de bromo de metal alcalino (preferiblemente, NaBr) permite la formación del compuesto sustituido con bromo de la fórmula (IIIb):

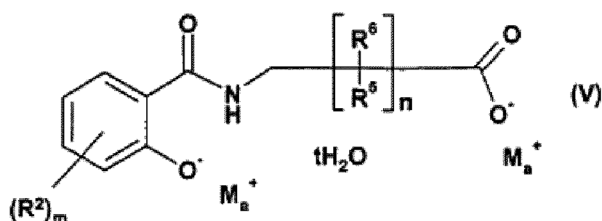


Adicionalmente, el método anteriormente mencionado de la presente invención ofrece un método para preparar una salicilamida N-sustituida de fórmula (IV) y, por medio de, por ejemplo, un tratamiento con ácido, su correspondiente ácido carboxílico libre (IV.II).



- 5 en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, m es 1, 2, 3 o 4, y R^2 , o cuando m es mayor que 1, cada R^2 se selecciona, independientemente, de -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueno C_2 , C_3 o C_4 , y R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueno C_2 , C_3 o C_4 .

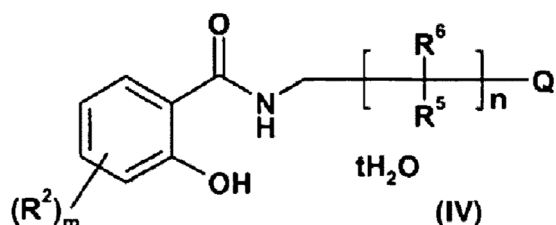
- 10 En otro aspecto de la invención, la sal de metal alcalino (V) de la salicilamida N-sustituida se prepara en presencia de una solución acuosa del catión de metal alcalino, M_a^+ , por ejemplo Na^+ , en una mezcla de acetona/agua. Otras mezclas apropiadas son disolventes miscibles con agua tales como acetona/agua, etanol/agua o acetonitrilo/agua.



- 15 De manera más específica, el método de la presente invención emplea un compuesto sustituido con cloro de fórmula (III.II) (según se define más adelante) y, en especial, un éster sustituido con cloro. De modo particular, la presente invención se refiere a un método para preparar ácido (N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y sus sales correspondientes, especialmente el monohidrato disódico. En una realización preferida, el método comprende hacer reaccionar un cloro-octanoato de alquilo, en especial, cloro-octanoato de etilo (ECO), con 6-cloro-carsalam en presencia de NaBr para formar 5-CNAC. La sal de monohidrato disódico se forma subsiguientemente al hacer reaccionar el 5-CNAC con NaOH en una mezcla de acetona/agua.
- 20 Las salicilamidas N-sustituidas, en especial 5-CNAC, preparadas según el método de la presente invención, son adecuadas para usar en composiciones para aportar a mamíferos agentes activos por vía oral u otras vías de administración. De manera particular, los compuestos preparados por la presente invención se pueden utilizar para aportar agentes activos de carácter farmacéutico, fisiológico, farmacológico, radiológico o de otro tipo en un sitio diana del organismo de un animal de sangre caliente.

25 Descripción detallada de la presente invención

La presente invención comprende un método para preparar una salicilamida N-sustituida de la fórmula general (IV)



en la cual

m es 1, 2, 3 o 4;

- 30 R^2 , o cuando $m > 1$, cada R^2 se selecciona, independientemente, de -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueno C_2 , C_3 o C_4 , y R^3 y R^4 se seleccionan, cada uno

independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, haloalquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo C₂, C₃ o C₄;

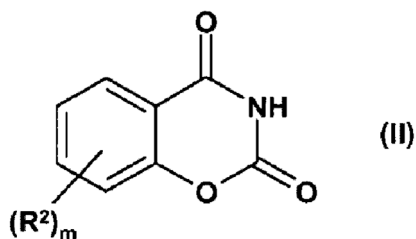
Q significa un grupo fácilmente convertible en un resto de ácido carboxílico;

n es un número entero de 1 a 8;

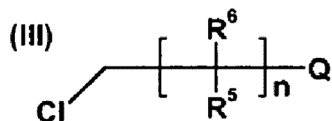
- 5 R⁵ y R⁶ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, -OH, NR³R⁴, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, haloalquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo C₂, C₃ o C₄, y R³ y R⁴ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, haloalquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo C₂, C₃ o C₄;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 10 en donde el método comprende hacer reaccionar un derivado de carsalam de fórmula (II)



en la cual m y R² tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto sustituido con cloro de la fórmula (III)



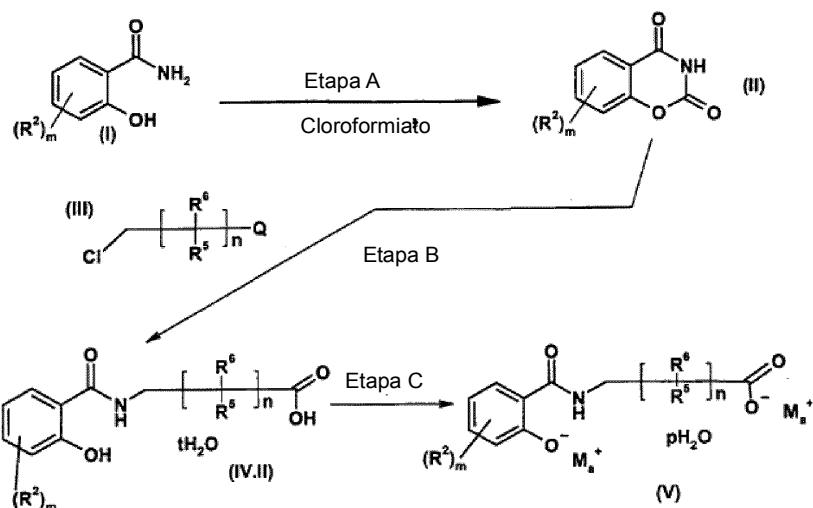
- 15 en la cual n, Q, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos anteriormente,

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de iones de bromo y una base orgánica débil.

Para ilustrar la invención de forma más detallada, en el Esquema 3 se ofrece una secuencia general de reacción, que muestra un método de preparación de salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas (IV) y sus sales (V) a partir de la correspondiente salicilamida (I), a través del correspondiente derivado de carsalam (II), en presencia del compuesto sustituido con cloro (III):

- 20

Esquema 3



En el Esquema 3 de reacción:

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y, preferiblemente, t es 0; p es preferiblemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y, preferiblemente, p es 1. Los hidratos tH_2O y pH_2O que se muestran en el Esquema 3 pueden ser, alternativamente, un solvato, un hidrato y solvato mezclados, o un solvato mixto;

5 n es un número entero de 1 a 8 y, preferiblemente, n es 6; m es 1, 2, 3 o 4 y, preferiblemente, m es 1;

M es un metal alcalino, preferiblemente M_a es Na o K. De manera muy preferida, el metal alcalino M es Na (y, por lo tanto, M_3^+ es Na^+). M puede estar presente en la forma M_aY , en donde Y es un contraión básico, por ejemplo, carbonato o hidróxido. De forma particularmente preferida, M_aY es NaOH.

10 Q significa un grupo fácilmente convertible en el resto de ácido carboxílico de fórmula (IV.II). Por ejemplo, Q puede significar un grupo de ácido carboxílico protegido, en donde el grupo protector se puede retirar preferiblemente en una etapa de tratamiento final en la Etapa B. De este modo, Q es un resto que no interviene en la reacción con el compuesto de fórmula (III) en la Etapa B, sino que, subsiguientemente, se convierte fácilmente en el ácido carboxílico libre, tal como en condiciones de tratamiento ácido. R^2 , o cuando m es mayor que 1, cada R^2 se puede seleccionar, independientemente, de -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxí C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueniilo C_2 , C_3 o C_4 ;

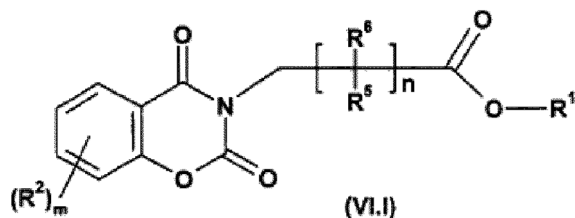
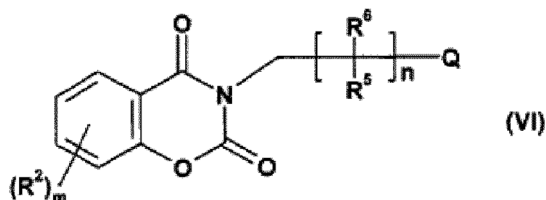
R^3 y R^4 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxí C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueniilo C_2 , C_3 o C_4 .

20 Los respectivos restos R^5 y R^6 se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxí C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueniilo C_2 , C_3 o C_4 . Los respectivos restos R^5 pueden ser o no ser iguales y, del mismo modo, los respectivos restos R^6 pueden ser iguales o diferentes. De manera similar, los respectivos restos R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes. En una realización preferida, cada R^5 y cada R^6 son hidrógeno.

El halógeno se puede seleccionar de cloro, flúor, bromo y yodo. De forma muy preferida, es cloro.

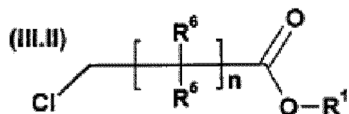
Se prefiere que m sea 1 y que R^2 sea halo. Preferiblemente, R^2 es cloro. Adicionalmente, se prefiere que cuando m es 1, R^2 esté en la posición 5.

25 La Etapa B puede comprender una o múltiples sub-etapas en las que se forman compuestos intermedios, los cuales, de manera muy preferida, no se aíslan. Estos intermedios pueden incluir los identificados más adelante como compuestos de las fórmulas (IV.I) y (VI).



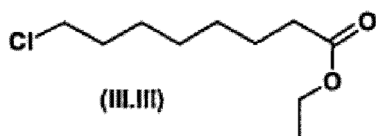
30 Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar una etapa adicional de saponificación de la mezcla de reacción que contiene (IV) para que reaccione, además, con el intermedio de la fórmula (VI) para formar la molécula diana. Esta etapa se puede llevar a cabo sin necesidad de aislar ninguno de los compuestos de las fórmulas IV o VI.

De manera muy preferida, el compuesto de fórmula (III) comprende un compuesto de la fórmula (III.II) siguiente:

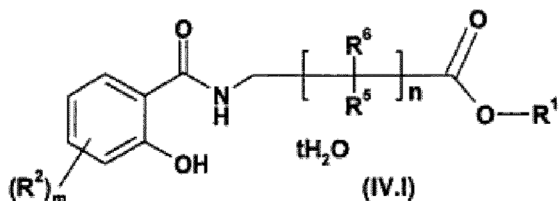


En términos generales, en la fórmula (III.II) R^1 puede ser un grupo protector para el resto carboxi, más especialmente, un grupo que es sustancialmente inerte a la reacción con grupos $-NH_2$ durante la etapa A, pero que es convertible posteriormente en un grupo de ácido carboxílico ($-COOH$). Se prefiere especialmente que R^1 se seleccione de un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y, en particular, 1 o 2 átomos de carbono, de manera que la fórmula (III.II) signifique un éster. En una realización particularmente preferida, R^1 es etilo (C_2). De este modo, el compuesto de fórmula (III.II) es, muy preferiblemente, un éster.

Un compuesto preferido de las fórmulas (III) y (III.II) es uno en donde n es 6 y cada CR^5R^6 es CH_2 , comprendiendo, por lo tanto, una cadena lineal de hexilo. Un compuesto preferido comprende 8-cloro-octanoato de etilo (III.III):



La fórmula IV.I siguiente puede ser un ejemplo de una clase preferida de compuestos que tienen la fórmula IV, formados con el método de la invención:



15 en donde R^1 es un grupo protector para el resto carboxi. Estos compuestos son, preferiblemente, intermedios que no se aíslan.

En los compuestos que se muestran en este documento tales como los de las fórmulas (I) y (IV), que incluyen un grupo hidroxil fenólico, dicho grupo puede estar en forma de una sal, por ejemplo una sal sódica.

20 El grupo hidroxil fenólico puede estar presente en forma desprotonada durante las etapas de reacción A y B, en donde se requiere la presencia de una base.

Reactivos

La discusión siguiente se refiere a los reactivos que se utilizan preferiblemente en la presente invención. En una sección posterior se analizan las condiciones de reacción particulares.

Etapas A

25 En la Etapa A, la salicilamida (I) se convierte en el correspondiente derivado de carsalam (II) por reacción con un exceso de un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de *n*-propilo, cloroformiato de *i*-propilo, cloroformiato de *n*-butilo o cloroformiato de *t*-butilo. Se prefiere en especial el cloroformiato de etilo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un sistema de dos fases de un acetato de alquilo/base orgánica suave/agua. Preferiblemente, la base orgánica suave es sustancialmente insoluble en agua.

30 Ejemplos de acetato de alquilo son acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *i*-propilo, acetato de *t*-butilo. De manera especialmente preferida, la reacción se lleva a cabo en acetato de *n*-butilo. Ejemplos de bases orgánicas suaves son piridina y un derivado de piridina, en particular, una piridina sustituida con alquilo, por ejemplo, una piridina dialquil-sustituida y, más especialmente, aquellos derivados de piridina que son sustancialmente insolubles en agua. Un ejemplo de derivado de piridina preferido es 5-etil-2-metil-piridina.

De manera particularmente preferida, la reacción se lleva a cabo en el sistema de dos fases que comprende acetato de n-butilo/5-etil-2-metil-piridina/agua en exceso (por ejemplo, exceso de 20%) de cloroformiato de etilo. De forma especialmente preferida, la proporción de acetato:agua es de aproximadamente 1:1.

Etapa B

- 5 La Etapa B comprende preferiblemente una serie de sub-etapas:

Etapa B1

- 10 La Etapa B1 es la principal etapa de reacción en la que el carsalam o derivado de carsalam de fórmula (II) reacciona con el compuesto sustituido con cloro (III). Preferiblemente, el compuesto sustituido con cloro (III) es un éster y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como carbonato sódico, y un disolvente aprótico tal como dialquilamida, por ejemplo, dimetilacetamida o dimetilformamida. Se prefiere la reacción en presencia de dimetilformamida. Además, se encuentra presente una fuente de iones de bromo, por ejemplo, una cantidad catalítica del bromuro de metal alcalino MBr, por ejemplo, KBr o NaBr, especialmente de NaBr.

- 15 Los disolventes apróticos apropiados para usar en esta invención pueden incluir, sin limitaciones, los siguientes: compuestos de nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo, nitrometano), compuestos de amida y amida cíclica (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N,N-dietilformamida, N-etilformamida, N₁N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, -hide), compuestos de éster, éster cíclico y éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, carbonato de propileno, carbonato de etileno, gamma-butirolactona, acetato de etilo, éter dimetilico), compuestos de óxido y azufre (por ejemplo, dimetilsulfóxido, acetona, sulfolano, dimetilsulfona). Preferiblemente, el disolvente aprótico es una amida seleccionada de N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N,N-dietilformamida, N-etilformamida, N₁N-dimetilacetamida. De forma especialmente preferida, el disolvente es N,N-dimetilformamida.
- 20

Etapa B2

En una segunda parte de la Etapa B, se agrega a la mezcla de reacción una sal de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico, junto con agua.

Etapa B3

- 25 En una tercera parte de la Etapa B, se agrega un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, junto con un acetato de alquilo, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de i-propilo, acetato de t-butilo. De forma especialmente preferida, la tercera parte de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de acetato de etilo. La Etapa B3 forma el ácido libre de fórmula (IV.II).

Etapa B4

- 30 En una cuarta parte preferida de la Etapa B, la salicilamida N-sustituida (IV.II) cristaliza en un alcohol, por ejemplo, etanol/agua, si bien otros disolventes también pueden ser adecuados, en especial la mezcla de acetato de etilo, etanol, agua o acetona/agua.

Etapa C

- 35 En la Etapa C, se hace reaccionar la salicilamida N-sustituida de fórmula (IV.II) con una base fuerte, por ejemplo hidróxido sódico, en presencia de acetona y agua.

- 40 Los procesos de esta invención, cuando se llevan a cabo en presencia de una base fuerte, por ejemplo M₃Y, se pueden realizar en presencia de hidróxidos, hidruros, amidas, alcanolatos, fenolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquil-silil-amidas de metal alcalino o metal alcalino-térreo; alquilaminas, alquilen-diaminas, cicloalquil-aminas opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Los alquil-metales alcalinos se pueden seleccionar de, por ejemplo, metil-litio, n-butil-litio o terc.-butil-litio, opcionalmente activado con tetrametilen-etilendiamida (TMEDA).

Los hidruros de metal alcalino se pueden seleccionar, por ejemplo, de hidruro sódico e hidruro de calcio.

Las amidas de metal alcalino se pueden seleccionar, por ejemplo, de amida de litio o diisopropilamida de litio (LDA), dietilamida de litio, isopropil-ciclohexilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de potasio.

- 45 Los alcoholatos de metal alcalino o alcoholatos de metal alcalino se pueden seleccionar, por ejemplo, de alcoholes alifáticos primarios, secundarios o terciarios que contienen 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilato de sodio, potasio o litio, etilato de sodio, potasio o litio, n-propilato de sodio, potasio o litio, isopropilato de sodio, potasio o litio, n-butilato de sodio, potasio o litio, sec.-butilato de sodio, potasio o litio, terc.-butilato de sodio, potasio o litio, 2-metil-2-butilato de sodio, potasio o litio, 2-metil-2-pentilato de sodio, potasio o litio, 3-metil-3-pentilato de sodio, potasio o litio, 3-etil-3-pentilato de sodio, potasio o litio.
- 50

Los fenolatos de metal alcalino-térreo se pueden seleccionar de, por ejemplo, fenolatos o-alquil-sustituídos de metal alcalino, fenolatos de metal alcalino o fenolatos o-alquil-sustituídos de metal alcalino, por ejemplo, o-cresolato de sodio o potasio.

- 5 También se pueden usar bases orgánicas con base de amina, que se pueden seleccionar, por ejemplo, de 2,4,6-trimetilpiridina; 2-terc.-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimidol[1,2-a]azepina; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); diazabicyclooctano (DABCO); 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (TED); N,N-diciclohexilmetilamina; N,N-dietilanilina; N,N-diisopropil-2-etilbutilamina; N,N-diisopropilmetilamina; N,N-diisopropil-3-pentilamina; N,N-dimetilanilina; 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina; N,N-diisopropiletilamina; 2,6-dimetilpiridina; 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD); 3,3,6,9,9-pentametil-2,10-diazabicyclo-[4.4.0]dec-1-eno (PMDBD); 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP); trietilamina; 1,1,3,3-tetrametil-guanidina (TMG); N,N,N',N'-tetrametil-M-beta-naftalenodiamina; 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP); 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno; 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD); tributilamina; 2,4,6-tri-terc-butilpiridina; tris(trimetilsilil)amina; e hidróxidos de alquil-amonio.

Sin embargo, también se puede usar una mezcla de las citadas bases.

- 15 Las que se pueden mencionar a modo de ejemplo son hidróxido, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato sódicos, terc-butanolato, hidróxido, carbonato, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)-amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropil-etilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metil-morfolina, bencil-trimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).
- 20 En los procesos de esta invención, las bases preferidas son hidróxidos y carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico y carbonato sódico.

En las condiciones de reacción preferidas de la Etapa C, la proporción de acetona:agua es de aproximadamente 3:1, que se puede incrementar hasta 4:1 o, incluso, a aproximadamente 5:1, hasta un nivel máximo de aproximadamente 15:1, durante la reacción, mediante la adición de más acetona a la mezcla de reacción.

- 25 Debe entenderse que entre la adición de reactivos y, en particular, entre las Etapas A, B o C y, de hecho, entre las diversas partes de la Etapa B, se pueden llevar a cabo etapas de evaporación, filtración, extracción y otras etapas finales y/o preparatorias antes de comenzar la etapa siguiente.

Condiciones

- 30 A menos que se especifique lo contrario, las etapas de reacción de la presente invención se llevan a cabo, de manera especialmente preferida, en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de nitrógeno.

Etapa A

- 35 En la Etapa A, la mezcla de reacción se enfría a 0-5°C durante la adición del cloroformiato y, a continuación, la mezcla se calienta lentamente hasta temperatura de reflujo y el reflujo se mantiene hasta que la reacción haya alcanzado un grado suficiente de compleción. Típicamente, la mezcla de reacción se somete a reflujo durante aproximadamente 3 a 7 horas y, más especialmente, durante aproximadamente 5 horas. La temperatura de reflujo depende del disolvente de acetato de alquilo presente. Una temperatura de reflujo típica se encuentra en el intervalo de 80 a 120°C.

Etapa B

- 40 En la Etapa B1, tras la adición de todos los componentes de la mezcla de reacción, excepto el carbonato sódico, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100°C. Entonces tiene lugar, preferiblemente, la adición de carbonato sódico durante aproximadamente 2 horas.

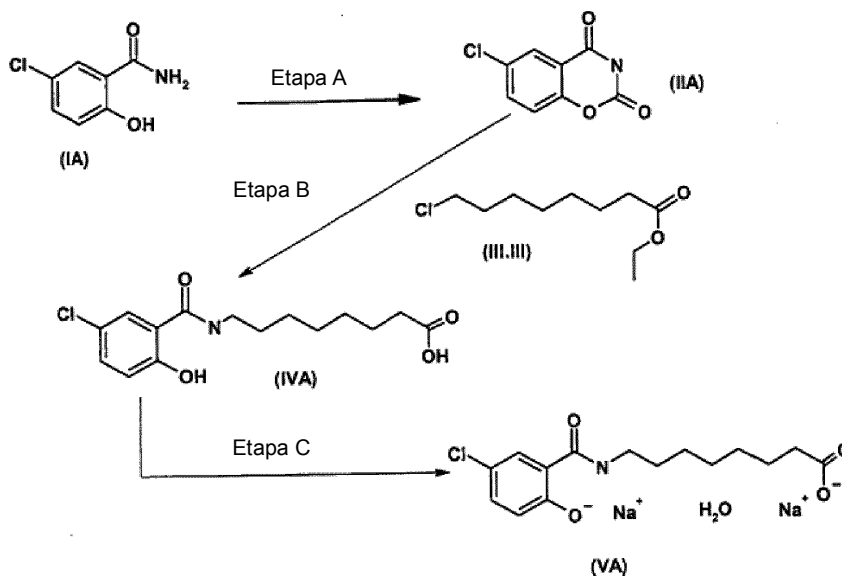
En la etapa B2, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100°C.

- 45 En la Etapa B3, la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 60°C antes de agregar el ácido. Preferiblemente, se mantiene una temperatura de aproximadamente 60°C durante toda la reacción y, preferiblemente, esta temperatura se mantiene también durante las subsiguientes etapas de purificación, por ejemplo, las extracciones.

En la Etapa B4, se agrega el alcohol (preferiblemente, etanol) a aproximadamente 50-60°C y, a continuación, la solución se enfría a aproximadamente 40-50°C. Finalmente, la solución se enfría a aproximadamente 0-5°C.

- 50 En realizaciones preferidas, la presente invención se refiere a un método para preparar ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y sus sales correspondientes, en particular su monohidrato disódico. En una realización especialmente preferida, se prepara 5-CNAC a partir de ácido 5-cloro-salicílico a través de 5-cloro-carsalam, en presencia de 8-cloro-octanoato etílico (ECO) tal como se muestra en el Esquema 4 siguiente:

Esquema 4



Los reactivos para las Etapas A, B y C son como se han descrito anteriormente en el Esquema 3.

5 Los reactivos especialmente preferidos para los procesos descritos en la presente invención, en particular para el proceso del Esquema 4, son los siguientes:

En la Etapa A, se hace reaccionar la 5-cloro-salicilamida con cloroformiato de etilo (en exceso) en una mezcla de acetato de n-butilo/agua, usando 5-etil-2-metil-piridina como la base orgánica necesaria.

10 En la Etapa B1, se hace reaccionar el 5-cloro-carsalam con cloro-octanoato etílico en presencia de un carbonato sódico y NaBr (fuente de iones de bromo) en dimetilformamida. Se cree que NaBr actúa de forma catalítica. En la Etapa B2, el producto resultante se trata con, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso. A continuación, se agrega un ácido, preferiblemente un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, seguido por acetato de etilo. El producto crudo recristaliza en etanol.

En la Etapa C, se trata el 5-CNAC con hidróxido sódico en una mezcla de acetona/agua, preferiblemente en una proporción de acetona:agua de 3:1.

15 Asimismo, se describe el uso de salicilamidas N-sustituidas y sus derivados, en particular 5-CNAC, y sus sales correspondientes, en particular sus sales de monohidrato disódico, cuando han sido preparadas según el método de la presente invención, para aportar agentes activos, tales como agentes biológica o químicamente activos, a una diana.

20 También se describen composiciones farmacéuticas de las salicilamidas N-sustituidas y sus derivados y sus sales, cuando han sido preparados según el método de la presente invención. De manera particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 5-CNAC, cuando el 5-CNAC se prepara según el método de la presente invención.

5-CNAC

25 A continuación, la descripción analiza las ventajas de la presente invención principalmente en términos de la síntesis de 5-CNAC. Se apreciará, sin embargo, que el análisis de la invención en estos términos no pretende limitar el alcance de la invención, que se extiende a las salicilamidas N-sustituidas de la fórmula general IV. Por lo tanto, el siguiente análisis de la síntesis en términos del 5-CNAC representa solamente una realización preferida de la presente invención, que convenientemente permite establecer comparaciones entre la presente invención y la técnica anterior. El experto en la materia reconocerá que el proceso de la presente invención no se limita
 30 únicamente a la síntesis de 5-CNAC.

Una síntesis preferida de la presente invención ofrece un procedimiento mejorado para obtener 5-CNAC en comparación con la técnica anterior. Se recordará que la técnica anterior, tal como se describe en el Esquema 1, es un proceso en el que la formación de 5-CNAC se obtiene por reacción con 8 bromo-octanoato de etilo en presencia de carbonato sódico y dimetilacetamida.

La síntesis de 5-CNAC de la presente invención utiliza, convenientemente, 5-cloro-salicilamida como material de partida recientemente disponible en lugar del ácido 5-cloro-salicílico en la técnica anterior, evitando de este modo actualmente presente en la técnica anterior.

5 También se describe un nuevo procedimiento para la síntesis de 6-cloro-carsalam, un intermedio clave en el proceso para fabricar 5-CNAC, en el que se usa como base una mezcla de dos fases (por ejemplo, acetato de n-butilo/agua) con una piridina sustituida con alquilo, por ejemplo, una piridina dialquil-sustituida tal como 5-etil-2-metil-piridina. El uso de piridina como la base orgánica suave no está excluido en la presente invención, aunque no se prefiere. Una ventaja particular de usar determinados derivados de piridina, por ejemplo, 5-etil-2-metil-piridina, en lugar de la piridina de la técnica anterior, es que la primera se puede recuperar bajo estas condiciones. En comparación, el proceso de la técnica anterior utiliza una mezcla de reacción que consiste en cloroformiato de etilo en acetonitrilo, con piridina como base, ninguno de los cuales es recuperable según los estudios.

Por medio del sistema de dos fases, el proceso logra una ventaja importante con respecto a la técnica anterior. Este sistema permite la hidrólisis de los intermedios no deseados generados por reacciones secundarias que, a su vez, los retira de la mezcla de reacción y proporciona, como consecuencia, un producto final mucho más puro.

15 En una síntesis preferida de 5-CNAC a partir del 6-cloro-carsalam preparado según el método de la presente invención, se hace reaccionar 8-cloro-octanoato de etilo (ECO) con 6-cloro-carsalam en presencia de dimetilformamida y carbonato sódico (que actúa como base), junto con una cierta cantidad de bromuro sódico. Los inventores consideran que estas condiciones permiten la formación *in situ* de un 8-bromo-octanoato de etilo (EBO) más reactivo. Al final de la reacción se puede recuperar bromuro sódico y, al menos en este sentido, se cree que el bromuro sódico actúa de forma catalítica. Por lo tanto, el proceso de la presente invención ha eliminado la necesidad de usar 8-bromo-octanoato de etilo (EBO) directamente como material de partida. EBO está lastrado con conocidos problemas de tipo sanitario y medioambiental debido a sus características altamente reactivas. Además, ECO es más barato y más fácilmente disponible que EBO.

25 De manera especialmente preferida, el éster (o ésteres) intermedio(s) formado(s) por la reacción antes mencionada no se aísla(n), sino que se saponifica(n) inmediatamente después de la concentración de la mezcla de reacción final. Esta saponificación es ventajosa para eliminar la necesidad de aislamiento del producto, aumentando de este modo la posibilidad de obtener un mayor rendimiento. Esto se puede contrastar con la etapa correspondiente de la técnica anterior, que requería el aislamiento de octanoato de 8-[6-cloro-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-dionilo]. El ácido libre de gran pureza se obtiene entonces por extracción y cristalización.

30 Por último, la formación del monohidrato disódico se lleva a cabo (Etapa C) por la adición de hidróxido sódico en una mezcla de acetona/agua, lo que permite convenientemente una cristalización en una solución homogénea, en contraste con la emulsión de la técnica anterior, en la que se agrega hidróxido sódico a acetona pura. La solución homogénea permite la obtención de grandes cristales que se pueden secar en un sistema de paleta rotatoria.

35 Como resultado de los cambios implementados por la presente invención (ejemplificados para el proceso anterior para la síntesis de 5-CNAC), se ha desarrollado un nuevo proceso que proporciona salicilamidas N-sustituidas de fórmula IV, en especial 5-CNAC (IVA), de manera rentable y con una gran pureza.

El proceso de la presente invención, empleando como ejemplo la síntesis de 5-CNAC, se describe de manera más detallada a continuación, con especial referencia a los siguientes Esquemas 5 y 6:

Etapa A

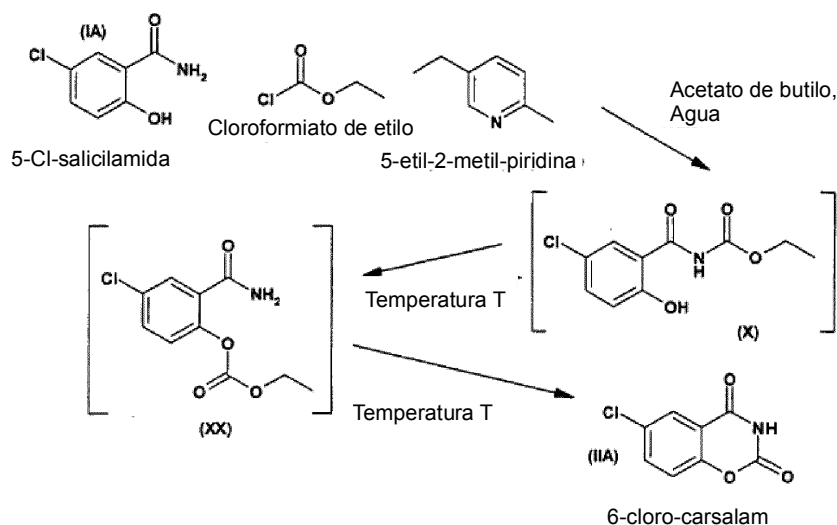
40 La temperatura T, tal como se ilustra en el Esquema 5, está preferiblemente en el intervalo de 80 a 120°C. De forma especialmente preferida, la temperatura T es de entre 85 y 95°C. De manera particularmente preferida, la temperatura T es de 90°C.

45 Un punto débil notable del proceso de la técnica anterior es que proporciona principalmente un producto que contiene hasta 10% de la amida de partida (IA). Un segundo inconveniente es que el proceso se lleva a cabo en acetonitrilo y piridina (tal como se puede ver del Esquema 1), en donde el reciclaje tanto del acetonitrilo como de la piridina es inapropiado. Esto representa un mayor costo desde el punto de vista comercial y es poco deseable en el aspecto medioambiental.

La etapa correspondiente del proceso de la técnica anterior consta de dos partes: (i) acilación con cloroformiato de etilo a 0°C, y (ii) cierre del anillo a reflujo (90°C).

50

Esquema 5



El análisis por HPLC de los productos del proceso de la técnica anterior ha demostrado que durante la acilación se forma principalmente un intermedio, mientras desaparece por completo el material de partida. Sin embargo, tras calentar, se forma rápidamente un segundo intermedio nuevo que da lugar lentamente al 6-Cl-carsalam deseado, junto con una cierta cantidad de material de partida. El primer intermedio es la salicilamida N-acilada (X), y el segundo es el derivado O-acilado (XX) (por vía del OH fenólico).

Con el objetivo de solucionar los problemas medioambientales asociados con el proceso de la técnica anterior, los autores de la presente invención investigaron, en primer lugar, un sistema acuoso, empleando una base tal como hidróxido sódico en lugar de piridina. No obstante, se observó que al llevar a cabo la reacción en un medio acuoso con, por ejemplo, hidróxido sódico o carbonato sódico en lugar de piridina, después del cierre del anillo y de la formación del compuesto HA, había presente mucho más material de partida IA que en el proceso de la técnica anterior, indicando que la reacción no se había completado o que se había producido descomposición.

Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que se formara un producto intermedio adicional que, después de calentar, pudiera revertir al material de partida. Este podría ser la amida O-acilada, que no se separa por HPLC. Esto podría concordar con un incremento de la reactividad en el átomo de oxígeno de la amida, tal como suele suceder con bases fuertes, que favorecen la O-acilación.

Otra explicación podría ser la descomposición de 6-cloro-carsalam bajo condiciones básicas, del mismo modo que ocurre en la Etapa B (apertura del anillo con carbonato sódico a alta temperatura en dimetilformamida). Sin embargo, esta explicación no es aplicable a la piridina. Por lo tanto, resultó evidente que debía darse preferencia primordialmente a las bases orgánicas suaves.

Al objeto de superar el problema anteriormente mencionado de una reacción "incompleta", la presente invención propone un sistema de dos fases. Un sistema preferido es acetato de alquilo/base orgánica/agua, por ejemplo, acetato de butilo/piridina sustituida/agua, con un exceso de cloroformiato de etilo. Se prefieren muy especialmente acetato de n-butilo/5-etil-2-metil-piridina/agua.

Se ha expuesto la hipótesis de que, en presencia de agua, se produce rápidamente la hidrólisis de cualquier intermedio no deseado (por ejemplo, el intermedio O-acilado), permitiendo la acilación en el átomo de N deseado (un nitrógeno de amida), siempre que haya suficiente cloroformiato. Bajo estas condiciones (20% de cloroformiato en exceso y 30% de piridina sustituida con alquilo), después del cierre del anillo sólo se encuentra 1 a 2% de material de partida.

Dado que la piridina no se recupera con facilidad desde la solución madre, es preferible sustituirla, sin pérdida de selectividad, con un derivado de piridina insoluble en agua, en especial una alquil-piridina, por ejemplo, la 5-etil-2-metil-piridina insoluble en agua. El uso de alquil-piridina insoluble en agua permite recuperar la base y, por lo tanto, es preferible. El disolvente orgánico de acetato se puede seleccionar de acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo o acetato de n-butilo. El disolvente preferido es acetato de n-butilo, azeótropo con un punto de ebullición de 90°C. Ello permite una rápida reacción, típicamente de aproximadamente 4 a 5 h a reflujo. La reacción en otros disolventes tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo, aunque adecuada, requiere más tiempo, dado que los puntos de ebullición de estos disolventes son más bajos.

Adicionalmente, se prefiere el acetato de butilo debido a sus características de baja solubilidad en agua. Puesto que el acetato de butilo es sustancialmente insoluble en agua, mantiene IA en solución, proporcionando de este modo un producto muy puro (mayor que 98%). Se trata de un producto más puro que el obtenido en el proceso de la técnica anterior, en el cual se obtiene un producto menos puro de una mezcla de IA/IIA. El rendimiento de la reacción es mayor que 90%, que es similar al del proceso de la técnica anterior, con la excepción de que la mayor pureza del proceso presente significa que el rendimiento global del producto MA es superior para la presente invención.

Durante el cierre del anillo, la mezcla se calienta, preferiblemente, de forma lenta (en un plazo de dos horas) desde 0°C hasta aproximadamente 90°C y se somete a reflujo.

Cabe señalar que en el proceso de la presente invención no se observó la presencia de un carsalam excesivamente alquilado (que se podría formar cuando MA reacciona con cloroformiato de etilo), lo que demuestra que el exceso de reactivo se destruye antes de que se produzca el cierre del anillo, lo cual resulta beneficioso.

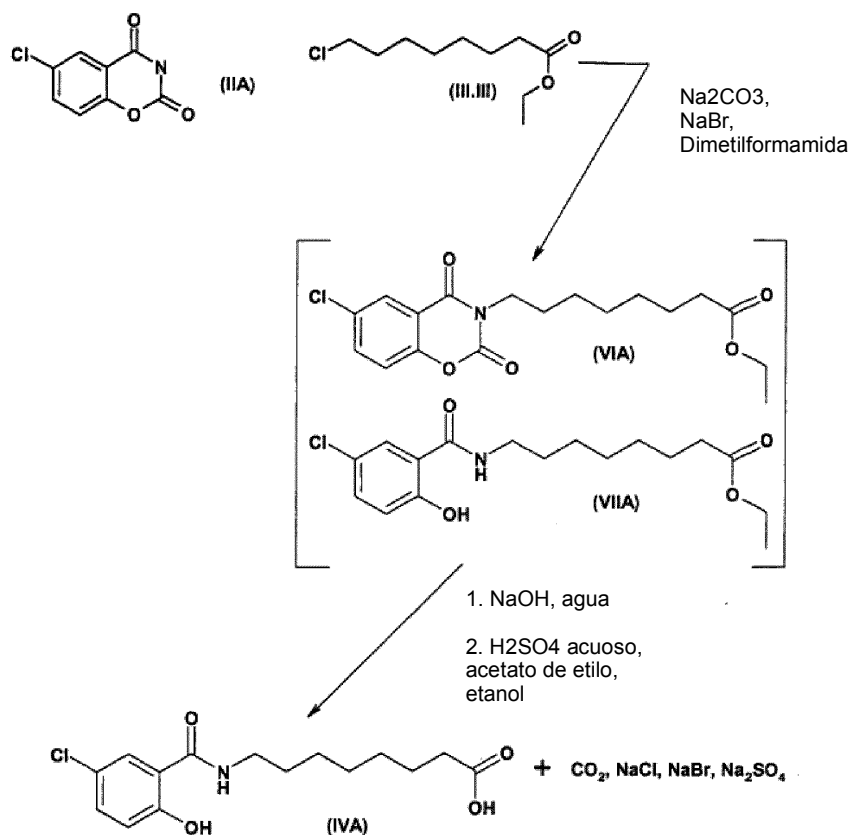
MA se purifica fácilmente sometiéndolo a reflujo en acetato de etilo/agua, lo que permite retirar, en caso de ser necesario, hasta 10% del material de partida sin pérdida de rendimiento.

Productos secundarios de la Etapa A

El correspondiente isómero 3,5-dicloro puede estar presente en el material de partida IA, dando lugar al producto secundario de isómero 3,5-dicloro. Tanto en el material de partida como en el producto final, hay presente, preferiblemente, menos de 1% y, en particular, menos de 0,5% del isómero 3,5-dicloro, más preferiblemente, menos de 0,07%.

Etapa B. Se hace referencia, en particular, al siguiente Esquema 6:

Esquema 6



El compuesto 8-bromo-octanoato de etilo (EBO) que se utiliza en los procesos de la técnica anterior tiene un costo elevado tanto económica como medioambientalmente, dado que no sólo es relativamente caro de adquirir sino que, debido a su elevada reactividad, es un agente alquilante potencialmente mutágeno y provoca, por tanto, importantes problemas de seguridad tanto para su uso como para su eliminación. Por otra parte, el equivalente de cloro, ECO, es más barato y, debido a su reactividad más baja, representa menos problemas para el medio ambiente y para la

salud. Por lo tanto, las ventajas sanitarias, económicas y medioambientales de ECO potencian los beneficios del proceso de la presente invención.

5 En el desarrollo del proceso según la invención, el cambio de EBO a ECO supuso, inicialmente, problemas importantes durante esta etapa de alquilación/desprotección que da como resultado el ácido libre (IV.II) o (IVA). Sin embargo, los citados problemas se identificaron y superaron, tal como se verá más adelante, para establecer el método de la presente invención.

10 En comparación con la técnica anterior, se encontró que la alquilación con la presencia de ECO solamente era lenta a 80°C, supuestamente debido a la reactividad más baja del reactivo de cloro. Además, con tiempos de reacción prolongados (necesarios para garantizar la compleción), se formaron más productos secundarios. Por ejemplo, bajo las mismas condiciones, con EBO se formó 0,1% del producto secundario di-ácido y, con ECO, 7%.

15 El aumento de la temperatura a 100°C incrementó la velocidad de la reacción, pero también aumentó la tasa de descomposición de la sal "carsalam". De hecho, en presencia de humedad, el carbonato sódico no proporciona limpiamente la sal sódica de carsalam; también abre parcialmente el anillo, produciendo la amida (IA) correspondiente, que reacciona en las posiciones O y N. El producto secundario di-alquilado que se forma de este modo no se retira con facilidad en la etapa final y, por consiguiente, contamina el producto final. Por lo tanto, la formación del producto di-alquilado no es deseable.

Por medio de experimentos, se observó que sólo se generaron 2,2% de productos secundarios di-ácido con 1 eq. de NaBr a 80°C, frente a 7% sin NaBr.

20 Bajo las condiciones optimizadas y preferidas de 1 equivalente de ECO, 0,2 equivalentes de bromuro sódico, 0,55 equivalentes de carbonato sódico, a 100°C, la alquilación se produce con una selectividad de 95%, acompañada sólo por aproximadamente 2% de di-alquilación, menos de 1% de O-alquilación y consumo completo del ECO.

25 Por último, para evitar la degradación de (MA) en la síntesis a escala en laboratorio, la base (típicamente, carbonato sódico) y MA se mezclan, preferiblemente, en primer lugar entre sí en un disolvente aprótico (preferiblemente, dimetilformamida) y se calienta a 100°C, antes de agregar lentamente (III.III). Con ejemplos de cantidades de 0,98 equivalentes de (III.III), 0,6 equivalentes de base (típicamente, carbonato sódico) y 0,1 equivalentes de bromuro sódico, la presente invención proporciona, de manera reproducible, una alquilación con aproximadamente 95% de producto deseado (una mezcla de ésteres de anillo cerrado y abierto), aproximadamente 2% de éster di-alquilado y aproximadamente 3% de (MA) remanente.

30 Se observó que, cuando se utiliza carbonato sódico como base, la mezcla de todos los materiales de partida entre sí a temperatura ambiente, seguida por el calentamiento a una velocidad determinada, condujo a la liberación incontrolada de CO₂, junto con un engrosamiento transitorio de la suspensión, lo cual no es conveniente.

35 Por lo tanto, en una síntesis potenciada, se mezclan todos los materiales de partida entre sí, excepto el carbonato sódico. La mezcla resultante se calienta entonces hasta 100°C y sólo entonces se agrega lentamente el carbonato sódico, preferiblemente en porciones, o de forma continua en la forma sólida. Sin carbonato sódico, no se produce reacción. Los únicos parámetros que se deben controlar son la cantidad y velocidad de adición de la base (carbonato sódico). Para esta variación alternativa de la síntesis de la presente invención, se prefiere suministrar un ligero exceso de carbonato sódico (0,55 equivalentes, que corresponden a 1,05-1,1 equivalentes de base) y, preferiblemente, el carbonato sódico se agrega durante aproximadamente 2 horas. Esto da una reacción con solamente una reacción secundaria menor (menos de 1% de di-alquilación). Para obtener más de 95% de selectividad (es decir, 95% de la conversión deseada) se utilizan, convenientemente, 1 equivalente de (III.III) (en lugar de 0,98) y 0,2 equivalentes de bromuro sódico (en lugar de 0,1 equivalentes).

45 Hacia el final de la reacción de la Etapa B1 se produce la apertura del anillo, aunque esta tiende a no ser completa, y se cree que es dependiente de la cantidad de exceso de carbonato sódico usado. Típicamente, se produce una apertura del anillo de al menos 30 a 50% hacia el final de la etapa de reacción, lo que hace indeseable el aislamiento del intermedio (VIA) puro.

Sin embargo, de manera ventajosa, se llevan a cabo de inmediato entonces la saponificación y la compleción de la apertura del anillo en el mismo recipiente, puesto que después de la saponificación, los dos intermedios (VIA y VIIA) dan el producto deseado, IVA. De este modo, se obtiene un único producto IVA (ácido libre de 5-CNAC), que se puede aislar tras la acidificación.

50 Para optimizar la saponificación, evitando así el aislamiento del intermedio, el disolvente se deberá eliminar por destilación, preferiblemente en su totalidad. Para lograrlo, es preferible usar dimetilformamida en lugar de dimetilacetamida, dado que DMF tiene un punto de ebullición más bajo.

55 El disolvente se retira por destilación al vacío a 100°C, dejando un residuo oleoso heterogéneo. Este último se mezcló con agua y se trató a 80-100°C con exceso de hidróxido sódico. La apertura del anillo y la saponificación son muy rápidas. Después de la saponificación, la solución se enfrió a 60°C, se neutralizó con ácido sulfúrico a pH 8-9 y, seguidamente, se diluyó con acetato etílico.

5 A continuación, el pH se redujo a 2-3, permitiendo el paso del producto a la fase orgánica. Se descarta la fase acuosa y la fase orgánica se lava con agua. Se agrega, entonces, agua y el acetato etílico se retira por destilación a presión normal, dejando IVA como una suspensión en agua. En esa etapa, o incluso antes, es posible aislar el producto crudo. La suspensión acuosa se diluyó con etanol, lo que permitió la disolución del ácido (IVA) a aproximadamente 60°C. A esta solución se agrega una cantidad de hidróxido sódico, lo cual demostró ser necesario para mantener el producto secundario di-ácido en la solución (y, de esta forma, no contaminar el proceso de cristalización). Después de enfriar, el IVA puro cristaliza desde la solución. Se recoge por centrifugación a 0°C y se seca al vacío a 60°C. Preferiblemente, la presencia de di-ácido es menor que 0,6%.

10 La citada cristalización de IVA se optimiza de esta forma para retirar los productos secundarios (principalmente, material de partida residual, di-ácido y, en algunos casos, el dímero). Preferiblemente, el producto final, IVA, tiene una pureza mayor que 99%, con una presencia de dímero menor que 0,2%.

Productos secundarios de la Etapa B

8-cloro-octanoato de etilo

15 Preferiblemente, el 8-cloro-octanoato de etilo no contiene diclorohexano. Se ha demostrado que en una muestra que contiene hasta 1% de diclorohexano más otro producto secundario, el diclorohexano reacciona con MA para formar un producto secundario dímero que es, tal como se ha mencionado anteriormente, extremadamente difícil de separar del producto ácido final (IVA). De forma particularmente preferida, se usa 8-cloro-octanoato de etilo con una pureza mayor que 99%, y con menos de 0,1% de diclorohexano.

20 Cuando se usa carbonato sódico, éste debe ser de alta pureza, puesto que el compuesto impuro puede dar lugar a una reacción incompleta, una apertura prolongada del anillo y la formación excesiva del producto secundario di-alquilado.

Un posible producto secundario es el éster etílico de 5-CNAC, que se puede formar debido a una saponificación incompleta, o se forma por la esterificación del ácido libre durante la cristalización final en etanol/agua.

25 Adicionalmente, tal como se ha indicado anteriormente, puede haber IA residual, el correspondiente ácido 5-cloro-salicílico y el denominado "dímero" si en (III.III) hay presente más de 0,1% de diclorohexano.

Con 0,1% de diclorohexano en (III.III) se prevé que la contaminación con dímero podría ser de aproximadamente 0,3% en IVA y menor que 0,1% en (VA).

30 Con el fin de purificar todavía más el (IVA), si es necesario, puede llevarse a cabo una extracción adicional con acetato de butilo después de la saponificación y la neutralización parcial. En esta fase, a pH 8-9, IVA todavía es soluble en agua (como su sal monosódica), mientras que puede extraerse el dímero, que no se puede convertir en sal a ese pH (no hay ácido carboxílico). El principal inconveniente de esta modificación es que se requiere una gran cantidad de acetato de butilo para obtener una separación de fases.

35 En teoría, puede haber presentes pequeñas cantidades (menos de 0,05%) de otras potenciales impurezas tales como isómeros de cloro en el anillo aromático y homólogos de C7, C8 de la cadena de alquilo, pero preferiblemente se les ha excluido ya debido a su control en los materiales de partida.

Para mantener los productos secundarios en un mínimo, se prefiere regular, en particular, los parámetros siguientes, tal como se ha descrito anteriormente:

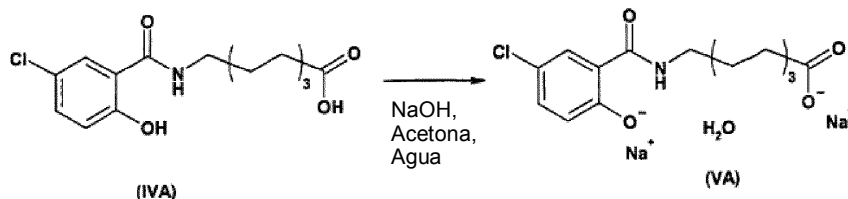
- Calidad y cantidades de materiales de partida: (MA), (III.III), base (tal como carbonato sódico), sal de bromo (tal como bromuro sódico).
- 40 • Temperatura de la mezcla de reacción y velocidad de la adición de carbonato sódico.
- Destilación del disolvente aprótico (tal como DMF) y cantidad de la base fuerte (por ejemplo, hidróxido sódico) (saponificación).
- Proporción de etanol/agua y cantidad de hidróxido sódico durante la cristalización.

45 Además, la calidad y cantidades relativas de los materiales de partida son importantes para la calidad de (IVA). Es probable que un exceso de (III.III) y carbonato sódico (o demasiado poco HA) tenga un impacto directo sobre la cantidad del producto secundario di-alquilado que se forma que, en cierto grado, es eliminado en la cristalización y potencial reprocesamiento. Sin embargo, un descenso en el rendimiento también puede influir sobre la formación de productos secundarios; por ejemplo, para una reducción del rendimiento de aproximadamente 20% se ha observado una sobre-alquilación de 10%.

50 Por lo tanto, la presente invención ha revisado y mejorado el proceso de la técnica anterior, proporcionando un proceso de "un solo recipiente" para permitir un incremento del rendimiento de hasta 20 puntos porcentuales (aproximadamente 84% frente a 64%), con igual o mejor pureza.

Etapa C

El siguiente Esquema 7 ilustra la Etapa C:



5

Los métodos de cristalización de la técnica anterior tenían los siguientes inconvenientes: la cristalización tenía lugar bajo reflujo en una emulsión (tras la adición de hidróxido sódico concentrado al ácido libre 5-CNAC en acetona), sin siembra. Por consiguiente, no era posible controlar la cristalización, aunque se podría haber obtenido un determinado equilibrio termodinámico bajo estas condiciones de cristalización que impidiera dicho control.

10 La presente invención ha proporcionado una técnica de cristalización en la que la salicilamida N-sustituída (IV, IV.11 y IVA) cristaliza en una mezcla de acetona/agua en presencia de una base de metal alcalino, especialmente hidróxido sódico. Independientemente de las condiciones de reacción, en la mezcla de acetona/agua cristaliza en primer lugar un polihidrato, por ejemplo un hexahidrato, de IV₁, IV.11 o IVA que, a continuación, forma el monohidrato V o VA después de secar. Habitualmente, la torta húmeda contiene aproximadamente 12% de agua, lo que
15 corresponde a 2-3 moléculas de agua por molécula de 5-CNAC.

Es posible alcanzar la cristalización con sólo un equivalente de agua usando metilato sódico. Puede dar un solvato que corresponde a una modificación diferente del cristal.

20 La Etapa C es inventiva en sí misma. En las etapas preferidas del método, se combinan el compuesto (IV.11 o IVA), acetona y agua. La proporción de acetona:agua puede ser desde aproximadamente 5:1 v/v hasta aproximadamente 15:1 v/v, por ejemplo, aproximadamente 10:1 a 11:1. A la mezcla se agrega una base, de manera adecuada a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, aproximadamente 40°C a 60°C, por ejemplo, 45°C a 55°C. Además, se puede agregar acetona, por ejemplo como una mezcla de acetona/agua (por ejemplo, desde 2:1 v/v hasta 4:1 v/v, tal como 3:1 v/v), manteniendo de manera adecuada la temperatura a un nivel moderadamente elevado (por ejemplo, 45°C-55°C). Entonces, se aísla la sal. Un procedimiento es el siguiente: si la temperatura es mayor que
25 50°C₁ se reduce a 50°C o menos (por ejemplo, 40°C a 50°C, tal como 45°C a 48°C) y se agregan cristales de siembra para inducir la cristalización, antes de reducir aún más la temperatura (por ejemplo, a 0°C hasta 5°C) para finalizar la etapa de cristalización antes de aislar los cristales. De manera adecuada, la agitación se mantiene durante todo el proceso. Los cristales se pueden secar al vacío a 50-60 mbar a 50-55°C durante al menos 24 horas.

30 Se observó que la cristalización y agitación que tuvieron lugar a temperaturas mayores (40-50°C) proporcionaron cristales de mayor tamaño (de hasta 500 micrómetros). Además, la cristalización a aproximadamente 0°C proporciona tipos de cristal diferentes de los obtenidos a temperaturas más altas.

En un proceso de cristalización alternativo, la cristalización se lleva a cabo en 2-pentanona a 80°C.

35 Preferiblemente, la cristalización se produce, con siembra, a 45-50°C, seguida por la adición de más acetona a la misma temperatura y, a continuación, un enfriamiento a 0°C para dar el polimorfo deseado. Se obtiene un polimorfo especialmente favorable con agitación prolongada durante 24 h a 0°C.

La sal resultante, V o VA, tiene preferiblemente una pureza mayor que 99%, sin ningún producto secundario presente en una cantidad mayor que 0,1%.

40 La cantidad teórica de agua en VA debería ser de 4,8%, calculada para un monohidrato. De hecho, el contenido de agua depende de las condiciones y duración del secado. A una presión de 80-100 mbar y 40-55°C no se produce un secado excesivo. Sin embargo, para evitar cualquier riesgo, se recomienda comprobar el contenido de agua durante el proceso de secado. Además, en algunos casos, pareció que la cantidad residual de acetona tras el secado era mayor que el límite establecido de 0,5%.

Con el fin de limitar al mínimo del productos secundarios se prefiere, en particular, que los siguientes parámetros estén regulados, tal como se ha descrito anteriormente:

- 45
- cantidad y calidad de la base de metal alcalino (hidróxido sódico)
 - temperatura de siembra y cristalización

- velocidad de saturación
- velocidad de enfriamiento
- tiempo de agitación a 0°C
- procedimiento de secado

5 A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria, las palabras “comprender” y “contener” y sus variaciones, por ejemplo, “que comprende” y “comprende”, significan “incluido, pero sin limitaciones”, y no pretenden excluir (ni lo hacen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas

En los procesos de la presente invención se contempla que, siempre que se desee, uno o múltiples grupos protectores puedan estar presentes en los compuestos para uno o múltiples grupos funcionales que no deben participar en una reacción, etapa de reacción o fase particulares, o que pudieran interferir con la reacción.

La protección de grupos funcionales conferida por tales grupos protectores, los reactivos adecuados para su introducción, los grupos protectores apropiados y las reacciones para su retirada resultarán familiares para la persona experta en la técnica. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores adecuados en obras convencionales tales como J. F. W. McOmie, “*Protective Groups in Organic Chemistry*”, Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, en “*The Peptides*”; Volumen 3 (compiladores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York, 1981, en “*Methoden der organischen Chemie*”, Houben-Weyl, 4ª edición, Vol. 15/1, Editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, “*Aminosäuren, Peptide, Proteine*”, Editorial Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea, 1982, y/o en Jochem Lehmann, “*Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate*”, Editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1974.

Grupos protectores hidroxilo adecuados se seleccionan, en especial, de los del tipo acilo o éster, por ejemplo, alcanilo inferior tal como formilo, acetilo o isobutiroilo, benzoilformilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, fenilacetilo, p-fenilacetilo, difenilacetilo, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetilo, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenoxiacetilo, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)-fenoxiacetilo, clorodifenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 4-azidobutiroilo, 4-metilmetoxibutiroilo. (E)-2-metil-2-butenilo, 4-nitro-4-metilpentanoilo, 4-pentenoilo, 4-oxopentanoilo, 4,4-(etileneoditio)-pentanoilo, 5-[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxi]laevulinilo, pivaloilo, crotonoilo, monosuccinoilo, benzoilo, p-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, 2-(metiltiometoximetil)benzoilo, 2-(cloroacetoximetil)benzoilo, 2-[(2-cloroacetoxi)etil]benzoilo, 2-[(2-benciloxi)etil]benzoilo, 2-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoilo, 2-yodobenzoilo, o-(dibromometil)benzoilo, o-(metoxicarbonil)benzoilo, 2-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, alcoxycarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)-etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, p-nitrofenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, dansiletoxicarbonilo, 2-(4-nitrofenil)etoxicarbonilo, 2-(2,4-dinitrofenil)etoxicarbonilo, 2-ciano-1-feniletoxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 3',5'-dimetoxibenzoiniloxicarbonilo, 2-metilmetoxietoxicarbonilo, N-fenilcarbamoilo, dimetilfosfinotiolilo, metilditiocarbonilo; N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidoilo, sulfonilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, 2-[(4-nitrofenil)-etil]sulfonilo, alilsulfonilo, 2-formilbencenosulfonilo, nitroxi, o grupos protectores del tipo éter, tal como metilo, metilo sustituido, preferiblemente alcoximetilo inferior, especialmente metoximetilo (MOM), metiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, p-nitrobenciloximetilo, guaiacolmetilo, terc-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, sililoximetilo, alcoxi inferior-alcoximetilo inferior, especialmente 2-metoxietoximetil (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo o metoximetilo, tetrahidropiranoilo, 3-bromotetrahidropiranoilo, tetrahidrotiopiranoilo, 4-metoxitopiranoilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranoilo, S,S-dioxi-4-metoxitetrahidrotiopiranoilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo; etilo sustituido, tal como 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenil)etilo, terc-butilo; alilo o propargilo, éteres de fenilo sustituido, tales como p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo o 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)-fenilo, bencilo, bencilo sustituido, tal como p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, por ejemplo p-bromobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2,6-difluorobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo o p-(metilsulfonil)bencilo, 2- o 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, a-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metil), 4,4',4"-tris(lasvulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazolilmetil)]trilito, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazoliletile)carbamoil]trilito, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrahidrobenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4',4"-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dioxo del tipo silil éter, tal como tri-alkilsililo inferior, por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, terc-butildimetilsililo o

di-terc-butilmetilsililo, terc-butildifenilsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)-diisopropilsililo, terc-butilmetoxifenilsililo o terc-butoxidifenilsililo.

Los grupos protectores carboxi son especialmente grupos protectores que forman éster, removibles enzimática y/o químicamente, preferiblemente grupos protectores removibles enzimática y/o químicamente, tales como heptilo, 2-N-(morfolino)etilo, colinilo, metoxietilo o metoxietilo; o aquellos que se retiran principalmente de forma química, por ejemplo alquilo, tal como alquilo inferior, especialmente metilo, etilo, alquilo inferior sustituido (excepto para bencilo y bencilo sustituido), tal como metilo sustituido, especialmente 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metiltiommetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, pivaloiloximetilo, fenilacetoximetilo, triisopropilsililmetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, dicitlopropilmetilo, acetnilo, fenacilo, p-bromofenacilo, a-metilfenacilo, p-metoxifenacilo, desilo, carbamidometilo, p-azobencenocarboxamidometilo, N-ftalimidometilo o 4-picolilo, etilo 2-sustituido, especialmente 2-yodo-, 2-bromo- o 2-cloro-etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluenosulfonil)-etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(p-metoxifenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etilo o 2-cianoetilo, terc-butilo, 3-metil-3-pentilo, 2,4-dimetil-3-pentilo o omega-cloro-alquilo inferior, especialmente 4-clorobutilo o 5-cloropentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquenilo inferior, especialmente alilo, metalilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-enilo o 3-buten-1-ilo, alquenilo inferior sustituido, especialmente 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinnamilo o a-metilcinnamilo, alquinilo inferior, tal como prop-2-inilo, fenilo, fenilo sustituido, especialmente 2,6-dialquilfenilo, tal como 2,6-dimetilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenilo, 2,6-di-terc-butil-4-metoxifenilo, p-(metiltio)-fenilo o pentafluorfenilo, bencilo, bencilo sustituido, especialmente trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfenil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilideno)-3-metilbutil]amino}bencilo, piperonilo o p-polímero-bencilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, o radicales sililo, tales como tri-alquilsililo inferior, especialmente trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, isopropildimetilsililo o di-terc-butilmetilsililo, o fenil-di-alquilsililo inferior, tal como fenildimetilsililo; alternativamente un grupo carboxi también se puede proteger en la forma de un radical oxazolilo, 2-alquil-1,3-oxazolinilo, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinilo o 2,2-bistrifluorometil-4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinilo.

Los grupos protectores amida son especialmente alilo, terc-butilo, N-metoxi, N-benzoiloxi, N-metil-tio, trifenilmetiltio, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, 4-(metoximetoxi)fenilo, 2-metoxi-1-naftilo, 9-fluorenilo, terc-butoxicarbonilo, N-benciloxicarbonilo, N-metoxi- o N-etoxi-carbonilo, toluenosulfonilo, N-buten-1-ilo, 2-metoxicarbonilvinilo, o especialmente alquilo, tal como alquilo inferior, o más especialmente alquilo sustituido, especialmente bencilo, bencilo sustituido por uno o más radicales seleccionados de alcoxi inferior, tal como metoxi, alcanoiloxi inferior, tal como acetoxi, alquilsulfenilo inferior, tal como metilsulfenilo, dicitlopropilmetilo, metoximetilo, metiltiommetilo y N-benzoiloximetilo; o bis(trimetilsilil)metilo, tricloroetoximetilo, terc-butildimetilsililoximetilo, pivaloiloximetilo, cianometilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-acetoxi-4-metoxibencilo, o-nitrobencilo, bis(4-metoxifenil)fenilmetilo, bis(4-metilsulfenilfenil)metilo, pirrolidinometilo, dietoximetilo, 1-metoxi-2,2-dimetilpropilo o 2-(4-metilsulfenil)etilo.

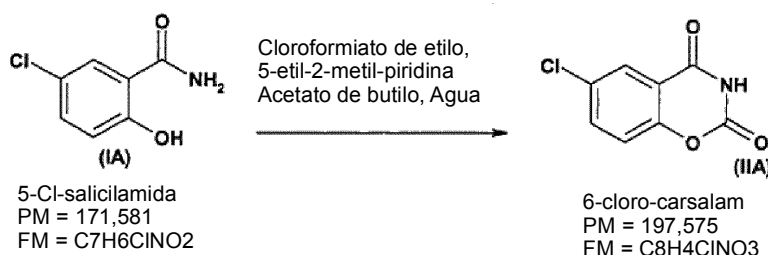
En los grupos protectores, resulta característico que sean fácilmente removibles (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o, alternativamente, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, por ejemplo, de forma enzimática. Típicamente, las etapas de protección y activación se llevan a cabo simultáneamente.

A continuación, el proceso de la presente invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos para la síntesis de 5-CNAC:

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de 6-cloro-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona

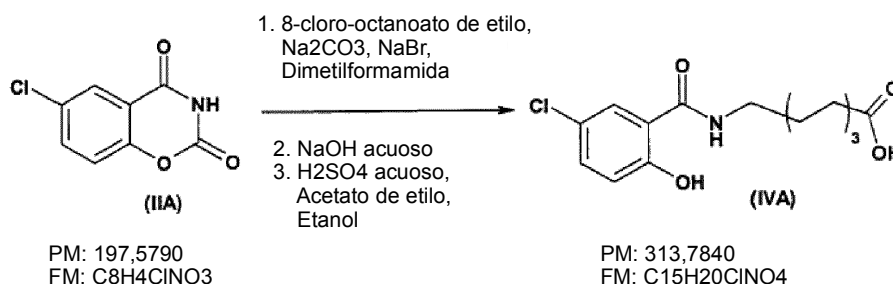


En un matraz de fondo redondo, 4 bocas y 3 litros de capacidad, bajo atmósfera de nitrógeno, se depositaron 5-cloro-salicilamida (300 g, 1,75 mol) y agua (900 ml) y se agitó. Se agregaron a la mezcla 5-etil-2-metilpiridina (284 g, 2,27 mol) y acetato de n-butilo (900 ml). La mezcla se enfrió a 0-5°C (camisa -10°C) y se inició la adición gota a gota

de cloroformiato de etilo (233 g, 2,10 mol). Esta adición se prolongó durante un periodo de aproximadamente una hora. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente (en aproximadamente dos horas) a reflujo y se mantuvo bajo reflujo durante un periodo adicional de aproximadamente 5 horas (camisa 110°C, temperatura interna (IT) 90°C). La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico (28 ml, 37% m/m, 0,34 mol), agitando la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión resultante se filtró al vacío, se lavó la torta de filtro con acetato de n-butilo, seguido de agua (600 ml) y se dejó secar durante la noche al vacío a 60°C. Después del secado, se aislaron 321 g (93%) de 6-cloro-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona (6-cloro-carsalam).

Ejemplo 2

10 Preparación de ácido N-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC)



En un matraz de fondo redondo, 4 bocas y 3 litros, bajo atmósfera de nitrógeno, se depositaron 6-cloro-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona (180,5 g, 0,91 mol), bromuro sódico (18,7 g, 0,18 mol) y dimetilformamida (840 ml), y se agitó. Se agregó 8-cloro-octanoato de etilo (188,3 g, 0,911 mol) en una única porción y se lavó con dimetilformamida (60 ml). La mezcla se calentó hasta 100-105°C (camisa 120°C) y se agregó carbonato sódico anhidro (51,7 g, 0,47 mol) en porciones durante un periodo de 2 horas. Tras la compleción de la reacción, se retiró el disolvente por destilación bajo presión reducida (60-20 mbar, temperatura interna 75-120°C, camisa 100-130°C) para dejar un residuo oleoso. Se agregó agua (700 ml) a 85-95°C durante 10-20 min., seguida de hidróxido sódico (380 ml, 30% p/p), seguido de un lavado con 20 ml de agua. La mezcla se agitó durante dos horas a 85-100°C, se agregó entonces ácido sulfúrico (60 ml, 50% p/p) a 60-65°C hasta que el pH de la mezcla fue de entre 8 y 9, a continuación, se agregó acetato de etilo (700 ml) a 60-65°C durante 30 a 60 min. Seguidamente, se agregó más ácido sulfúrico (221 ml, 50% p/p) a 60-65°C durante un periodo de una hora, hasta que el pH de la mezcla fue de entre 2 y 3,5. Posteriormente, se permitió que las fases se separaran. Se descartó la fase acuosa y la fase orgánica remanente se lavó con agua (300-360 ml) a 60-65°C. A continuación, se agregaron agua (600 ml) e hidróxido sódico (10,8 g, 30% p/p y 40 ml de agua), seguidos de un lavado con 20 ml de agua (con el fin de retirar una pequeña cantidad de producto secundario de aproximadamente ácido 7,0-5-(clorosaliciloil)-di-octanoico) y el disolvente se retiró por destilación bajo presión atmosférica (camisa 110-120°C, IT: 80-100°C). Se agregó etanol (1500 ml) a la suspensión resultante a 50-65°C. La solución transparente se dejó enfriar a 40-45°C, se agregaron cristales de siembra (0,12 g), y se agitó la solución durante 20-30 min hasta que se inició la cristalización. Se continuó enfriando a 0-5°C en un periodo de 1-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con etanol/agua 7:3 (540 ml) y se secó al vacío (10-50 mbar) a 60°C durante la noche para dar 237 g de ácido 7,0-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (84%).

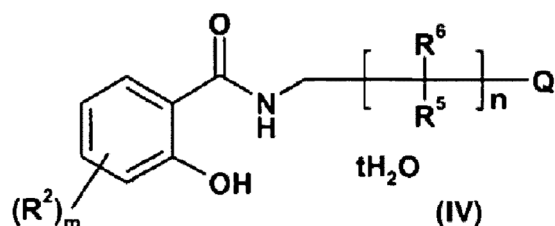
Ejemplo 3

Preparación de la sal disódica del ácido 7,0-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico monohidrato

En un recipiente de 50 litros, bajo atmósfera de nitrógeno, se depositaron ácido N-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (3,5 kg, 11,15 mol), acetona (9450 ml) y agua (875 ml, purificada) y se agitó a 45-55°C (camisa 60°C) hasta que se formó una solución transparente (20 a 30 min). Se agregó hidróxido sódico (297 g, 30% p/p, 22,3 mol) de manera que se mantuvo la temperatura a 45-55°C, seguido de una solución de acetona/agua 3:1 v/v (1050 ml). La solución caliente (50°C) se hizo pasar entonces por un filtro de pulido, y el filtrado se transfirió a otro recipiente limpio y se calentó a 45 hasta 55°C. El conducto de transferencia se enjuagó con acetona/agua 3:1 v/v caliente (45-55°C) (1050 ml) y seguidamente se agregó acetona (aproximadamente 10,5 litros) de tal forma que se mantuvo la temperatura de alrededor de 45-55°C (camisa 55°C). A continuación, se redujo la temperatura a 45-48°C y se agregaron cristales de siembra (4 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20-30 min para obtener una suspensión fina e inducir la cristalización y, entonces, se agregó más acetona (28 l) a lo largo de 1 hora, de manera que se mantuvo la temperatura de 45-50°C (camisa 55°C). Posteriormente, se prolongó una agitación lenta durante 1 hora a 45-50°C y, seguidamente, se hizo descender la temperatura a 0-5°C durante un periodo de 2 horas. La agitación se continuó a 0-5°C durante 1 hora, a continuación, se recogieron los cristales por centrifugación, se lavaron con acetona/agua 95:5 v/v (7 l) fría y se secaron al vacío de 50-60 mbar a 50-55°C durante al menos 24 horas para dar 4,19 kg de monohidrato disódico de 5-CNAC (rendimiento de 95%).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una salicilamida N-sustituída de la fórmula general (IV)



en la que

5 m es 1, 2, 3 o 4;

R^2 o cuando $m > 1$, cada R^2 se selecciona, independientemente, de -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo C_2 , C_3 o C_4 , y R^3 y R^4 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo C_2 , C_3 o C_4 ;

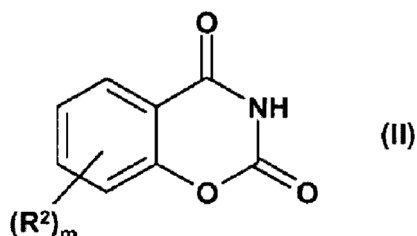
10 Q significa un grupo fácilmente convertible en un resto de ácido carboxílico;

n es un número entero de 1 a 8;

R^5 y R^6 se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo C_2 , C_3 o C_4 , y R^3 y R^4 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, -OH, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo C_2 , C_3 o C_4 ;

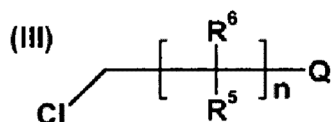
15 t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

en donde método comprende hacer reaccionar un derivado de carsalam de fórmula (II)



en la que m y R^2 tienen los significados definidos anteriormente,

20 con un compuesto sustituido con cloro de fórmula (III),



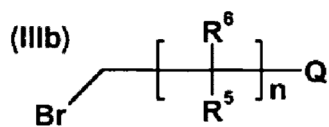
en la que n , Q , R^5 y R^6 tienen los significados definidos anteriormente,

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de iones de bromo y una base orgánica débil.

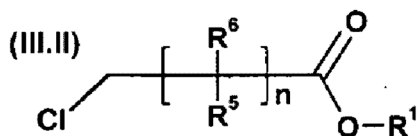
25 2. Un método según la reivindicación 1, en el que la fuente de iones de bromo es una sal de bromo de metal alcalino, MBr.

3. Un método según la reivindicación 2, en el que el bromuro de metal alcalino, MBr, está presente en cantidad catalítica.

4. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de iones de bromo permite la formación *in situ* de un compuesto de fórmula (IIIb),



5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (III.II):



- 5 en la que R¹ significa un grupo protector del resto carboxílico.
6. Un método según la reivindicación 5, en el que R¹ se selecciona de un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.
7. Un método según la reivindicación 5, en el que R¹ es etilo.
8. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 6.
- 10 9. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R⁵ y R⁶ significan hidrógeno.