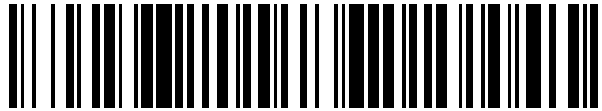


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 619**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2009 E 09791977 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2326624**

54 Título: **Proceso para sintetizar isoquinolinas sustituidas**

30 Prioridad:

04.09.2008 US 94088 P
25.08.2009 US 547158

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2015

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND
(100.0%)
Hinterbergstrasse 16
6312 Steinhausen, CH

72 Inventor/es:

SPRINGFIELD, SHAWN A.;
DOUBLEDAY, WENDEL W.;
BUONO, FREDERIC;
COUTURIER, MICHEL A.;
LEAR, YVONNE;
FAVREAU, DENIS;
LEVESQUE, KATHIA;
MANCHAND, PERCY SARWOOD;
FRIESER, MARKUS;
COCUZZA, ANTHONY J.;
KIM, HYUNGCHEOL;
LEE, SANGSOO;
KIM, CHUNYOUNG;
YANG, SOONHA y
CHOI, EUNHEE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 554 619 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

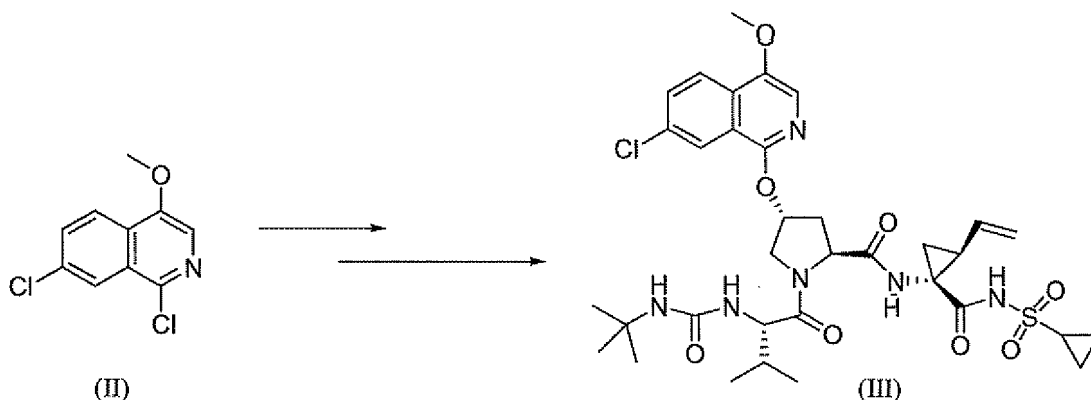
Proceso para sintetizar isoquinolinas sustituidas

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente divulgación generalmente se refiere a un proceso para sintetizar opcionalmente 1-cloro-4-metoxiisoquinolinas sustituidas. La presente divulgación también se refiere a los intermedios útiles en este proceso.

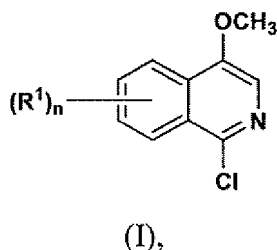
- 10 El virus de la hepatitis C (VHC) es un gran patógeno humano, que infecta a unas 170 millones de personas estimadas en todo el mundo - aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una parte sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan una enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.
- 15 Actualmente, la terapia más efectiva para el VHC emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, dando lugar a una eficacia sostenida en el 40 por ciento de los pacientes. Los resultados clínicos recientes demuestran que como monoterapia el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa sin modificar. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que suponen las combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una parte sustancial de los pacientes no tienen una reducción sostenida en la carga viral. Por lo tanto, hay una
- 20 necesidad clara e insatisfecha para desarrollar terapéuticos eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

El compuesto (II) es un intermedio en la preparación del compuesto (III) que ha demostrado actividad frente a la hepatitis C.



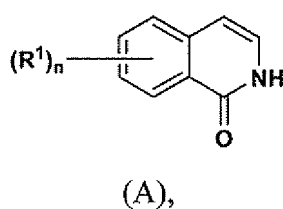
Para los fines de producción a gran escala existe una necesidad de síntesis con alto rendimiento del compuesto (II) y los análogos relacionados que sea tanto eficiente como rentable.

- 30 En un primer aspecto la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



comprendiendo el proceso:

- 35 (a) tratar un compuesto de fórmula (A)



en la que

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

5 cada R¹ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, mercapto y nitro;

con un ácido anhídrido en presencia de metanol y un agente oxidante de yodo hipervalente; y

(b) tratar el compuesto de la etapa (a) con un agente de cloración.

10

En una primera realización del primer aspecto, n es 1; y R¹ es halo.

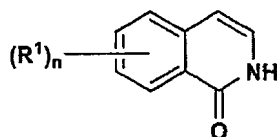
En una segunda realización del primer aspecto el ácido de la etapa (a) es ácido metanosulfónico.

15 En una tercera realización el agente oxidante de yodo hipervalente se selecciona de diacetato de fenilyodo, bis(4-metilbencenosulfonato-kO)fenilyodo, bis(2,2-dimetilpropanoato-kO)fenilyodo, fenilbis(tricloroacetato-O)yodo, bis(benzoato-kO)fenilyodo, fenilbis(2,2,2-trifluoroacetato-kO)yodo y dicloroyodobenceno. En una cuarta realización el agente oxidante de yodo hipervalente es diacetato de fenilyodo.

20 En una quinta realización del primer aspecto, el agente de cloración de la etapa (b) se selecciona de POCl₃ y PCl₅. En una sexta realización el agente de cloración es POCl₃.

En una séptima realización del primer aspecto, el proceso adicionalmente comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A)

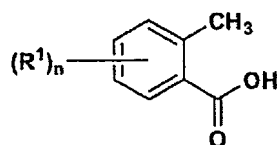
25



(A),

comprendiendo el proceso:

30 (a) tratar un compuesto de fórmula (B)



(B),

con cloruro de oxalilo e hidróxido de amonio;

35 (b) tratar el producto de la etapa (a) con dimetil acetal de N,N-dimetilformamida; y

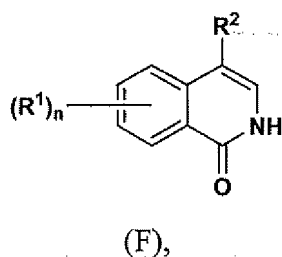
(c) tratar el producto de la etapa (b) con una base.

En una octava realización, n es 1; y R¹ es halo.

40 En una novena realización la base de la etapa (c) se selecciona de *tert*-butóxido de potasio, *tert*-amilato de potasio y hexametildisilacida de potasio. En una octava realización la base es *tert*-amilato de potasio.

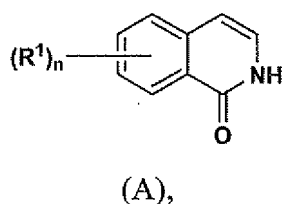
En una décima realización del primer aspecto el proceso para preparar el compuesto (A) es continuo.

45 En un segundo aspecto la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (F)



comprendiendo el proceso:

- 5 (a) tratar un compuesto de fórmula (A)



en la que

- 10 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
cada R¹ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, mercapto y nitro;

- 15 con un ácido anhídrico en presencia de R³XH y un agente oxidante de yodo hipervalente; en el que

X se selecciona de S, O y NR⁴;
R³ se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo; y
R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo.

- 20 En una primera realización del primer aspecto el agente oxidante de yodo hipervalente se selecciona de diacetato de fenilyodo, bis(4-metilbencenosulfonato-kO)fenilyodo, bis(2,2-dimetilpropanoato-kO)fenilyodo, fenilbis(tricloroacetato-O)yodo, bis(benzoato-kO)fenilyodo, fenilbis(2,2,2-trifluoroacetateo-KO)yodo y dicloroyodobenceno. En una segunda realización el agente oxidante de yodo hipervalente es diacetato de fenilyodo.

- 25 En una tercera realización del primer aspecto
n es 1;
R¹ es halo; y
R² es un alcoxi en el que el alcoxi es metoxi.

- 30 Otras realizaciones de la presente divulgación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos divulgados en el presente documento.

- 35 Otras realizaciones y aspectos más de la divulgación serán evidentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

Los compuestos de la presente divulgación también existen como tautómeros; por consiguiente la presente divulgación también abarca todas las formas tautoméricas.

- 40 Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "ácido", como se usa en el presente documento, se refiere a un reactivo capaz de donar un protón durante el transcurso de una reacción. Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos fuertes tales como H₂SO₄, H₃PO₄, HNO₃ y HCl y ácidos débiles tales como ácido acético y ácido benzoico.

- 45 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular padre a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH₂.

- 50 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico fusionado en el que uno o ambos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclico fusionado consisten en un grupo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis

miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden unirse al resto molecular padre a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero sin limitación a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno, dos, o tres grupos arilo.

El término "base", como se usa en el presente documento, se refiere a un reactivo capaz de aceptar protones durante el curso de una reacción sin actuar como un nucleófilo en la reacción. Los ejemplos de bases incluyen alcóxidos tales como *tert*-butoxido de potasio, *tert*-butoxido de sodio, *tert*-amilato de potasio, *tert*-amilato de sodio; disililamidas tales como hexametildisilacida de litio y hexametildisilacida de potasio; aminas no nucleofílicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina y diisopropilamina; aminas heterocíclicas tales como imidazol, piridina, piridazina y primidina; y aminas bicíclicas tales como DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno) y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno). La base elegida para una conversión particular depende de la naturaleza de los materiales de partida, el disolvente o disolventes en los que se lleva a cabo la reacción y la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción.

El término "agente de bromación", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente capaz de reemplazar un grupo particular en una molécula por un átomo de bromo. En la presente divulgación el agente de bromación se usa para reemplazar un átomo de hidrógeno alfa-ceto por un átomo de bromo para generar una alfa-halo cetona. Los agentes de bromación representativos incluyen Br₂, NBS y CBr₄.

El término "agente de cloración", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente capaz de reemplazar un grupo particular en una molécula por un átomo de cloro. En la presente divulgación el agente de cloración se usa para reemplazar un grupo hidroxilo enólico por un átomo de cloro para generar un cloruro de vinilo. Los agentes de cloración representativos incluyen POCl₃, PCl₅ y PCl₃.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

Los términos "halo" y "haluro", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refieren a un grupo haloalquilo unido al resto molecular padre a través de un átomo de oxígeno.

El término "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a -SH.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a -NO₂.

El término "catalizador de transferencia de fase", como se usa en el presente documento se refiere a un catalizador que facilita la migración de un reactante en un sistema heterogéneo desde una fase a otra fase donde la reacción puede tener lugar. Los catalizadores de transferencia de fase representativos incluyen bromuro de hexadeciltributylfosfonio, cloruro de metiltrioctilamonio y bromuro de tetrabutylamonio.

El término "condiciones metoxilantes", como se usa en el presente documento, se refiere a las condiciones que reemplazan un grupo hidroxilo enólico por un grupo metoxi para formar un éter de enol. Las condiciones metoxilantes representativas incluyen ácido clorhídrico metanólico en dioxano y ácido metanosulfónico en metanol.

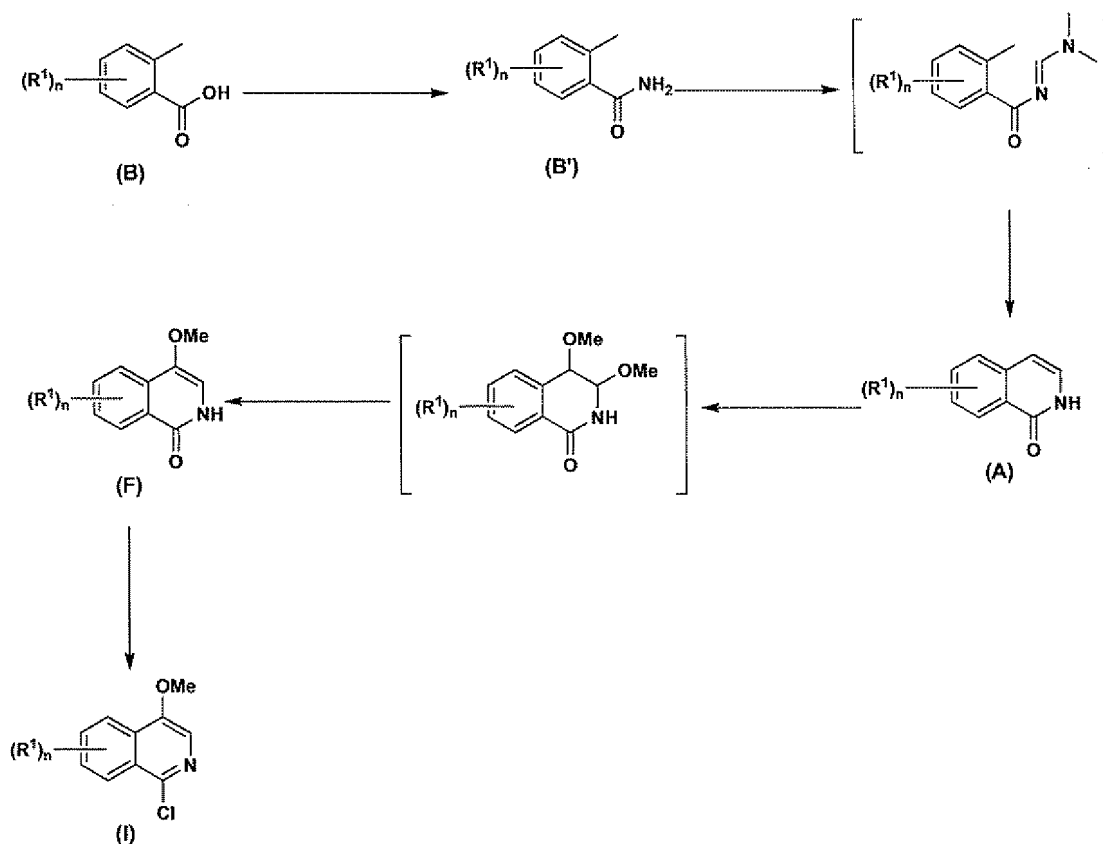
El término "condiciones metilantes", como se usan en el presente documento, se refiere a las condiciones que reemplazan el hidrógeno de un grupo hidroxilo por un grupo metilo. Las condiciones metilantes representativas incluyen sulfato de dimetilo en presencia de una base y un tratamiento con yoduro de metilo seguido de la desprotonación con una base.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a contactar un sustrato con uno o más reactivos y/o sustratos adicionales. Los reactivos y/o sustratos adicionales pueden añadirse al sustrato inicial o, alternativamente, el sustrato inicial puede añadirse a los reactivos y/o sustratos adicionales.

Todos los procesos en la presente divulgación pueden llevarse a cabo como procesos continuos. El término "proceso continuo", como se usa en el presente documento, representa las etapas llevadas a cabo sin el aislamiento del intermedio.

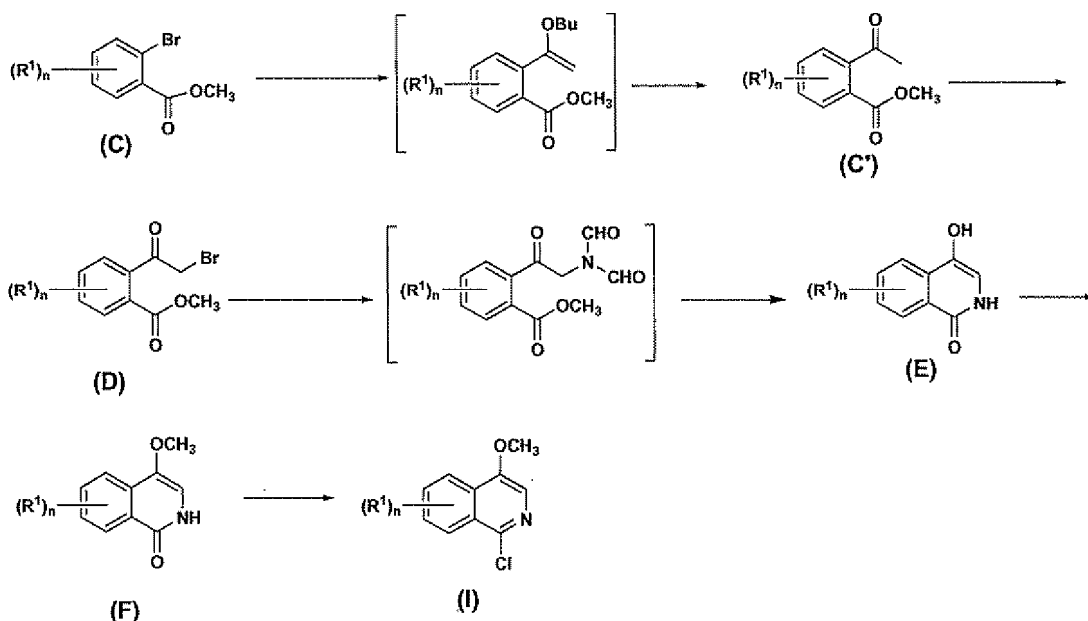
Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos bien establecidos en la literatura conocidos por los expertos en la materia. Para un experto en la materia será claramente evidente que los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse mediante la sustitución de los reactantes y agentes apropiados en la síntesis mostrada a continuación. Para un experto en la materia también será fácilmente evidente que las condiciones de reacción específicas, tales como disolventes y temperaturas, pueden variar dependiendo de la naturaleza de las variables para completar satisfactoriamente las síntesis a continuación.

Esquema 1



- El Esquema 1 muestra un método de síntesis de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (B) pueden convertirse en compuestos de fórmula (B') mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo seguido de hidróxido de amonio. La conversión de los compuestos de fórmula (B') puede convertirse en los compuestos de fórmula (A) a través del tratamiento con dimetil acetal de N,N-dimetilformamida seguido del tratamiento con una base. Los ejemplos de las bases usadas en esta reacción incluyen *terc*-amilato de potasio, *terc*-butóxido de potasio y hexametildisilacida de potasio.
- 10 Los compuestos de fórmula (A) pueden convertirse en compuestos de fórmula (F) mediante el tratamiento con un ácido anhídrido en presencia de metanol y un agente oxidante de yodo hipervalente tal como un diacetato de fenilyodo, bis(4-metilbencenosulfonato-kO)fenilyodo, bis(2,2-dimetilpropanoato-kO)fenilyodo, fenilbis(tricloroacetato-O)yodo, bis(benzoato-kO)fenilyodo, fenilbis(2,2,2-trifluoroacetateo-KO)yodo y dicloroyodobenceno. Los compuestos de fórmula (F) a su vez pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) mediante tratamiento con un agente de cloración tal como POCl_3 o PCl_5 .

Esquema 2



En el Esquema 2 se muestra una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (C) pueden convertirse en compuestos de fórmula (C') mediante tratamiento con éter n-butil vinílico en presencia de un sistema catalítico de paladio, seguido del tratamiento con un ácido fuerte en presencia de agua. Los ejemplos de sistemas catalíticos de paladio incluyen acetato de paladio con tri-*o*-tolilfosfina y diisopropiletilamina y acetato de paladio con trifenilfosfina y diisopropiletilamina. Los ácidos fuertes representativos incluyen H₃PO₄, H₂SO₄ y HCl. En una realización el ácido fuerte es H₃PO₄.

5

Los compuestos de fórmula (C') pueden convertirse en compuestos de fórmula (D) mediante el tratamiento con un agente de bromación. Los ejemplos de agentes de bromación incluyen bromo y N-bromosuccinimida.

10

La conversión de los compuestos de fórmula (D) en compuestos de fórmula (E) puede conseguirse mediante el tratamiento con diformilamida en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un tratamiento posterior con metanol. En una realización el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutilamonio.

15

Los compuestos de fórmula (E) pueden convertirse en compuestos de fórmula (F) sometiendo el hidróxido de vinilo de partida a condiciones o bien metoxilantes o bien metilantes. Un ejemplo de condiciones metilantes es el tratamiento del compuesto de fórmula (E) con sulfato de dimetilo en presencia de una base. Los ejemplos de condiciones metoxilantes incluyen el tratamiento del hidróxido de vinilo con ácido clorhídrico metanólico en dioxano y el tratamiento con ácido metanosulfónico en metanol.

20

La conversión de los compuestos de fórmula (F) en compuestos de fórmula (I) puede conseguirse usando condiciones de cloración como se describe anteriormente.

25

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la divulgación.

30 Ejemplo 1



Nombre	gramos
Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico	20,00
Cloruro de oxalilo	14,88

Dimetilformamida	0,21
Hidróxido de amonio	96,50
2-Metiltetrahidrofurano	171,76
2-Metiltetrahidrofurano - inactivación bifásica	85,88
Agua de lavado del MeTHF	100,00

- Se cargaron a un (matraz A) de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml equipado con una barra agitadora, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura los siguientes reactivos respectivamente:

- 5
- 1) Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico
 - 2) MeTHF → solución homogénea
 - 3) DMF
 - 4) Adición de cloruro de oxalilo durante cuatro minutos

- 10
- La reacción se dejó reposar durante ~ 1 h a temperatura ambiente momento en el que el análisis por LC (alícuota inactivada en MeOH) indicó una conversión > 99,5 % del material de partida;
 - En un matraz distinto (Matraz B) se combinaron y agitaron vigorosamente MeTHF y NH₄OH 5N a temperatura ambiente.
 - La solución de reacción ligeramente turbia en el Matraz A se transfirió después a un embudo de adición y se añadió gota a gota al matraz B durante aproximadamente 7 minutos.
- 15
- Tras la adición completa, la solución bifásica se agitó 10 min adicionales antes de transferirse los contenidos totales del matraz B a un embudo de decantación.
 - Después las capas se separaron y la capa orgánica restante se lavó con 1 x 100 ml de H₂O.
 - Después las capas se separaron y analizaron.

20

Ejemplo 2



Nombre	gramos
Amida de partida	19,58
1,1-dimetoxi-N, N-dimetilmetanamina	15,13
t-amilato de potasio	122,42
Tolueno	341,16
N-Metilpirrolidona	151,11
Agua	146,85
Cloruro de hidrógeno	23,89
Heptano	66,92
Metanol	7,77

25

- Se cambió atmosféricamente el disolvente de la solución anterior de 5-cloro-2-metilbenzamida por tolueno.
- Después la solución resultante se enfrió a 50 °C.
- Se cargó DMF/DMA a la solución de reacción.
- Se calentó a reflujo.

30

- La solución se dejó a reflujo durante ~ 3 h para convertir todo el 5-Cl-2-metil benzamida en el intermedio amidina deseado.
- Después se llevó a cabo la retirada del subproducto metanol mediante destilación.

35

- Después la solución homogénea, caliente resultante se añadió a la inversa a un reactor distinto que contenía un 25 % en peso de la solución de t-amilato de potasio/tolueno precalentada a 85 °C. Se mantuvo la velocidad de adición a ≤ 12 l/min a escala.
- Tras la adición completa, se mantuvo el calentamiento de la ahora solución heterogénea hasta que se observó la conversión completa de la amidina intermedia.
- Después la reacción se enfrió a ~ 50 °C.
- Se añadió el metanol, la solución se mantuvo heterogénea.

- Se inició la destilación a vacío (la reducción del volumen supone la retirada del 2-metil-2-butanol y el tolueno) hasta una concentración aproximada de 10 ml/g.
- La temperatura se redujo a temperatura ambiente, después se añadió n-heptano a la solución heterogénea.
- Después se añadió rápidamente una solución pre-fabricada de NMP / H₂O 50:50 a través de un embudo de adición.
- Después la solución bifásica resultante se agitó durante ~ 10 minutos antes de transferirse a un embudo de decantación.
- Las capas se separaron rápida y limpiamente.
- La capa acuosa de NMP se cortó y transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l distinto equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura.
- Mientras se agitaba, se añadió ácido a través de un embudo de adición para neutralizar la reacción y posteriormente precipitar el producto deseado de la solución.
- Después se añadió un total de 100 ml de H₂O gota a gota a la suspensión resultante.
- La solución heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante una hora antes del filtrado.
- La torta resultante se lavó con 100 ml de NMP / H₂O al 20 %, después con 3 x 100 ml de H₂O.
- La torta se secó en el filtro durante varias horas a vacío antes de transferirse al horno de vacío para continuar el secado durante la noche a 762 mmHg (30" Hg) y 50 °C. Los resultados típicos proporcionan un rendimiento del aislado del 89 % con un PALC ≥ 98 % (longitud de onda de 250 nm).

20 *Ejemplo 3*



Nombre	equivalencia	gramos
Sustrato de partida	1,00	15,00
Diacetato de yodosobenceno	1,10	30,19
Ácido Metanosulfónico	1,00	8,05
Metanol	88,75	237,51

- 25 Se cargaron a un matraz (Matraz A) de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml equipado con agitación mecánica, una entrada de nitrógeno, una manta calefactora y una sonda de temperatura los siguientes reactivos respectivamente:
- 1) Isocarbostirilo de partida
 - 2) Metanol (10 ml/g de masa del RL)
 - 3) Ácido metanosulfónico
- 30
- El Matraz A se enfrió a través de un baño de hielo a ~ 0 °C.
 - En un matraz distinto (Matraz B) de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml equipado con una barra agitadora, entrada de nitrógeno, sonda de temperatura y manta calefactora se disolvió el oxidante en metanol (10 ml/g de masa del RL) a 30 °C.
 - Después la solución de oxidante completamente homogénea se transfirió a un embudo de adición y se añadieron gota a gota los contenidos del matraz A, lo que dio lugar a una solución homogénea.
 - El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó madurar a temperatura ambiente durante ~ 1 hora antes del calentamiento a reflujo.
 - Después la reacción se maduró a reflujo hasta que se observó la conversión completa (3 - 5 horas).
 - Tras la conversión completa se redujo después el volumen de reacción a través de una destilación atmosférica (destilado recogido ~ 92 ml).
 - Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se maduró a temperatura ambiente durante toda la noche.
 - A la mañana siguiente, se añadieron lentamente gota a gota un total de 45 ml de H₂O a través de un embudo de adición como anti-disolvente.
 - La suspensión resultante se maduró ~ 1 hora a temperatura ambiente antes del filtrado.
 - La torta resultante se lavó con 100 ml de H₂O / MeOH 50:50, después con 2 x 100 ml de H₂O.
 - Los sólidos se secaron en el filtro a vacío durante varias horas antes de transferirse al horno de vacío donde continuaron secándose a 50 °C y 762 mmHg (30" Hg) durante el fin de semana. Los resultados típicos varían de 75 - 85 % de rendimiento aislado con un PALC ≥ 97 (longitud de onda de 250 nm).
- 45
- 50

Ejemplo 4



Nombre	equivalencia	gramos
Isocarbostirilo de partida	1,00	10,00
Cloruro de fosforilo	3,00	21,94
Acetonitrilo	n. d.	39,16
Agua de la inactivación inversa	n. d.	200,00
Fosfato de potasio, tribásico, n-hidratado		100,24
Tetrahidrofurano		101,90
Tolueno		30,49
Tetrahidrofurano de lavado de la torta de carbón		49,62
Heptano para el cambio de disolvente y lavado de la torta		314,46

5

- Se cargaron a un matraz (Matraz A) de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra agitadora, una entrada de nitrógeno, una sonda de temperatura, una manta calefactora y un condensador de reflujo los siguientes reactivos respectivamente:

10

- 1) Isocarbostirilo de partida.
- 2) acetonitrilo
- 3) POCl_3 (temperatura mantenida durante la adición por debajo de 30 °C)

15

- Se inició el calentamiento a reflujo y la conversión se siguió mediante análisis por LC.
- Se cargaron en un matraz distinto (Matraz B) de fondo redondo de 3 bocas, equipado con una barra agitadora, una sonda de temperatura y capacidades para el enfriamiento los siguientes reactivos respectivamente:

20

- 1) agua - inactivación inversa
- 2) fosfato potásico, tribásico, n-hidratado

25

- Tras la conversión completa la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente.
- Después los contenidos del Matraz A se transfirieron al Matraz B manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C durante la adición inversa.
- Tras la transferencia completa, la suspensión resultante se maduró entre 0 - 10 °C durante 30 minutos.
- Después los siguientes disolventes se cargaron para comenzar el tratamiento extractivo:

- 1) Tetrahidrofurano
- 2) Tolueno

30

- La solución bifásica combinada, $V_{\text{máx}} = -45$ ml/g de masa del RL, se agitó durante 30 minutos a medida que la temperatura de la mezcla combinada se aumentó a temperatura ambiente.

35

- La agitación se paró y se les dio tiempo a las capas para separarse.
- Las capas se separaron y la capa acuosa se desechó.
- La capa orgánica se sometió a un tratamiento con carbono (carga de ~10 % en peso con respecto a la masa del RL) durante 1 hora con agitación.
- Después se cargó MgSO_4 (carga de 1:1 con respecto a la masa del RL) y la solución se agitó de nuevo durante 1 hora.

40

- Después los sólidos se retiraron por filtración y la torta resultante se lavó con un lavado de la torta de tetrahidrofurano-carbono.
- Después las capas orgánicas se combinaron y se cambió el disolvente por n-heptano para cristalizar el producto de la solución.
- Después de cambiarlo por n-heptano, la suspensión resultante se mantuvo a 50 °C con agitación durante aproximadamente 1 hora antes de enfriarse a ~ 7 °C.

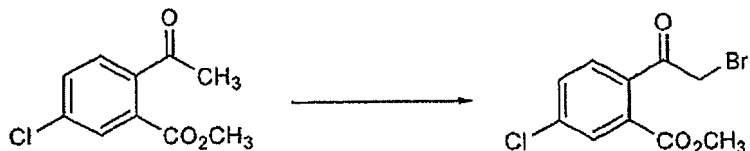
45

- Después, la suspensión "fría" resultante se maduró con agitación durante una hora adicional.
- La suspensión se filtró y el sólido se lavó con n-heptano.

- Los resultados típicos varían de 77 - 87 % de rendimiento aislado; con un PALC ≥ 98 % (longitud de onda 250 nm).

Ejemplo 5

5



Nombre	gramos
Cetona de partida	1000,00
Bromo	676,41
Tolueno	8712,00
Bromo	150,31
Bromo si es necesario	75,16
Carbonato de potasio	649,98
Agua	3000,00
Agua	1500,00
Cloruro de sodio (semi-salmuera)	1710,00

- La solución conseguida contiene 1000 g de cetona de partida en tolueno.

10 *Notas:*

La reacción se siguió mediante GC debido a que el producto deseado tiene el mismo tiempo de retención en HPLC que el disolvente de la reacción (tolueno).

La preparación de la solución de carbonato de potasio y la semi-salmuera debe prepararse con antelación.

15

- La solución de la cetona de partida se transfirió a un reactor de 20 l y el volumen de tolueno se ajustó para dar una concentración de cetona de 95 mg/ml - 108 mg/ml en tolueno.

Nota: Si la concentración de la reacción es más alta, la formación de la impureza acetofenona ciclada (FW: 180, 5,35 min mediante GC) aumenta hasta un 12 por ciento en área durante los resultados de la reacción. La reacción debe hacerse en el intervalo especificado para reducir la formación de la impureza.

20

- El reactor se equipó con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un condensador, una entrada de argón y un embudo de adición.

Notas:

25

Se usó una trampa con 4 l de NaOH 2N para neutralizar el HBr formado durante la reacción.

Se colocó un matraz vacío entre el reactor y la trampa de hidróxido de sodio en caso de pérdida de bromo desde el condensador y para estar seguros de que nada de NaOH fuese al reactor.

30

- La solución de la cetona de partida en el reactor se enfrió a entre 0 °C y -3,0 °C.
- Se añadieron rápidamente 0,9 eq de bromo (676,41 g) manteniendo la temperatura por debajo de 3 °C. *Nota:* la adición rápida del bromo redujo el nivel de impurezas.

35

- Se agitó durante 10 minutos entre -3 °C y 3 °C y se monitorizó mediante GC (material de partida (5,65 min): PA de 18,6; bromuro deseado (7,32 min): PA de 63,7; imp. dibromuro (8,56 min): PA de 1,35; imp. acetofenona ciclada (5,34 min): PA de 1,06; imp. desconocida (7,21 min): PA de 1,24.

Notas:

40

Los cinco compuestos mencionados anteriormente requieren seguirse de cerca durante la reacción. La cantidad de la cetona de partida restante debe estar en un PA por debajo de 4 mediante GC. Si se promueve a la reacción a estar en un PA por debajo de 1 de material de partida aumentará la cantidad de la impureza dibromuro.

Para estar seguros de no sobrecargar el bromo, se añadió el reactivo en partes para evitar la formación en un nivel alto de la impureza dibromuro.

45

Puede existir formación del sólido durante la reacción. El sólido formado es el producto deseado. El sólido irá a la solución cuando la reacción se caliente tras la inactivación. Los resultados de la GC se pueden cambiar

por la cantidad de cetona de partida restante. Si el nivel de la impureza dibromuro con la presencia del sólido en la mezcla de reacción es más alto de un PA de 3 y la cantidad del material de partida aproximadamente de un PA de 4-5 la reacción debe considerarse completada.

- 5
- Se añadieron rápidamente 0,2 eq de bromo (150,31 g) manteniendo la temperatura por debajo de 3°C. *Nota:* La adición rápida del bromo redujo el nivel de impureza.
- 10
- Se dejó en agitación 10 min entre -3°C y 3 °C y se monitorizó mediante GC (la cetona de partida (5,65 min): PA de 3,7; bromuro deseado (7,32 min): PA de 77,4; imp. dibromuro (8,56 min): PA de 2,4; imp. acetofenona ciclada (5,34 min): PA de 2,3; imp. desconocida (7,21 min): PA de 1,0.
 - La reacción se completó con un total de 1,1 eq de bromo.

Inactivación y tratamiento

15

Notas:

Tan pronto como se completa la reacción, hay que inactivar la mezcla de reacción en una solución de carbonato de potasio para inactivar el HBr presente en la mezcla de reacción. Si la inactivación no se hace rápidamente, la impureza a 7,2 min aumentará significativamente.

20

La mezcla de reacción debe añadirse a la solución de carbonato de potasio para evitar la formación de CO₂.

- 25
- En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 22 l se preparó una solución con carbonato de potasio (649,98 g) con agua (3,00 kg).

Nota: Esta solución debe prepararse con antelación.

30

- La solución de carbonato de potasio se enfrió a 0-5 °C.

Nota: La solución debe pre-enfriarse para reducir el tiempo anterior a la inactivación.

35

- La mezcla de reacción se transfirió a la solución de carbonato de potasio a vacío.

Nota: La transferencia se hace aproximadamente en 15-20 min. La inactivación no es muy exotérmica. La temperatura máxima aumenta de 2 °C a 10 °C. Los sólidos pueden permanecer en el reactor, no necesitan transferirse a la solución interrumpida. Se disolverán cuando la mezcla de reacción se devuelva de nuevo al reactor y con el aumento de la temperatura.

40

- La mezcla de reacción inactivada se devuelve de nuevo al reactor.
- Se calentó la mezcla de reacción hasta 20-25 °C y se agitó 30 min a 20-25 °C. Se hizo una GC para ver si había alguna descomposición.

Cetona de partida (5,65 min): PA de 3,8

Producto deseado (7,32 min): PA de 76,6

Imp. dibromuro (8,56 min): PA de 2,6

Imp. acetofenona ciclada (5,34 min): PA de 3,0

45

Imp. desconocida (7,21 min): PA de 1,1

Nota: Tras 18 h de agitación a 15-25 °C no se vio descomposición en una muestra pequeña.

- Se detuvo la agitación para la separación de fases.

Notas:

50

Puede verse algún deshecho en la capa acuosa pero no está presente el producto deseado. Lleva aproximadamente 20 min obtener una separación de fases limpia. El pH de la capa acuosa es 9.

55

- Se añadió agua (1,50 kg) y se dejó en agitación 15 min.

- Se paró la agitación para la separación de fases.

Notas:

60

Lleva aproximadamente 15 min obtener una separación de fases limpia. El pH de la capa acuosa es 8. El producto deseado no está presente en la capa acuosa.

- Se añadió cloruro de sodio (semi-salmuera) (1,71 kg) y se dejó en agitación 15 min.

65

- Se paró la agitación para la separación de fases.

Nota: Llevó 15 min para una buena separación de fases. El pH de la capa acuosa es 6-7.

- Se hizo una GC cuantitativamente después del tratamiento para conocer la cantidad del producto deseado presente en la solución de tolueno.

Cetona de partida (5,65 min): PA de 3,8

Producto deseado (7,32 min): PA de 74,4

Imp. dibromuro (8,56 min): PA de 2,5

Imp. acetofenona ciclada (5,34 min): PA de 2,6

Imp. desconocida (7,21 min): PA de 1,1

Nota: La cantidad de bromuro presente: 1031 g.

Nota: Para las siguientes etapas las cantidades se basaron en la cantidad del producto deseado obtenida en la etapa previa anterior:

- La solución se concentró a (2 ml/g X 1031 (la cantidad del producto deseado) + 1031 (cantidad del producto deseado) = 3093 ml) con un evaporador a 40 °C.

Nota: El compuesto cristalizó rápidamente cuando se finaliza la concentración. La siguiente etapa requiere hacerse rápidamente.

- La solución concentrada del producto deseado se transfirió al reactor de 20 l. *Nota:* La camisa del reactor se precalentó a 40 °C antes de la transferencia de la solución.

- Se añadió rápidamente heptano (5,64 kg) manteniendo la temperatura entre 28-40 °C.

Notas:

La velocidad de agitación debe ser rápida debido a que el sólido naranja-amarillo denso cristalizará durante la adición.

Puede añadirse una pequeña cantidad de semillas si tras el 10 % en volumen de la adición no se produce la cristalización.

- La suspensión se enfrió a 20-25 °C y se dejó en agitación durante la noche.

Nota: Sin sólidos pegados en el lado de la pared del reactor.

- Se hizo una GC cuantitativa del sobrenadante después de la agitación durante la noche. *Nota:* Hubo aproximadamente un rendimiento del 12-14 % en el sobrenadante tras la agitación durante la noche.

- La suspensión se filtró y lavó con 2 x 1 ml/g (basado en la cantidad de bromuro de arriba) de heptano.

- Se secó a vacío sin calentamiento hasta peso constante.

Nota: El compuesto se seca muy rápido.

Resultados:

Cantidad: 825 g (rendimiento no corregido del 60 %).

Apariencia: sólido naranja-amarillo cristalino.

HPLC: PA de 98,9

GC: PA de 99,6

Ejemplo 6



Nombre	gramos
Bromuro de partida	10,00
Diformilamida de sodio	4,89
Bromuro de tetra-N-butilamonio	1,11
Acetonitrilo	62,66
Tetrahidrofurano	17,72
Metanol	23,75

Agua (sistema de inactivación)	100,00
Metil <i>terc</i> -butil éter (parte del lavado 50:50)	7,42
Acetonitrilo	7,83
Acetonitrilo	3,45
Ácido acético (sistema de inactivación)	1,26
Agua (lavado de la torta)	40,00
Metanol (parte del lavado 50:50 MTBE:MeOH)	7,92
Metil <i>terc</i> -butil éter (lavados de la torta)	37,08

- Se cargó diformilamida de sodio al reactor A y se suspendió en 1 ml de acetonitrilo/g de masa del RL (KF < 0,05 %) y 2 ml de THF/g de masa del RL (KF < 0,05 %).
- La suspensión se enfrió a 0 °C.
- 5 • En un matraz distinto, el bromuro de partida se disolvió en 8 ml de acetonitrilo/g de masa del RL (KF < 0,05 %) y después se transfirió al reactor A.
- Después una solución transparente de bromuro de tetra-N-butilamonio disuelta en 0,44 ml de acetonitrilo/ g de masa del RL (KF < 005 %) se añadió a la mezcla de reacción (reactor A) durante ~ 15 minutos.
- Tras la adición completa la reacción se calentó a ~ 15 °C.
- 10 *Nota:* la suspensión amarilla/naranja inicial se oscurece lentamente a medida que avanza la reacción.
- La reacción se maduró con agitación a 15 - 25 °C hasta la conversión completa del bromuro de partida (PALC < 0,5 %).
- Nota:* normalmente esto requiere aproximadamente 10 - 12 h.
- Tras la conversión completa del bromuro de partida al intermedio diformilamida, se añadieron 3 ml de MeOH/g de masa del RL a la sub-superficie durante ~ 1 h.
- 15 • Después la reacción se maduró a 20 - 25 °C durante ~ 8 - 10 h.
- Tras la conversión completa del intermedio la mezcla de reacción se interrumpió inversamente en una solución de ácido acético (0,12 ml/g de masa del RL) / agua (10 ml/g de masa del RL).
- La mezcla de reacción inactivada se agito a 20 - 25 °C durante ~ 1 h (pH final = 4 - 5).
- 20 • Después la suspensión se filtró.
- Después la torta se lavó con 2 x 2 ml de H₂O / g de masa del RL.
- Después la torta se cubrió con una solución de MTBE/MeOH 50:50 (2 ml/g de masa del RL) durante ~ 30 min antes de aplicar vacío.
- Después la torta se lavó con 2 ml de MTB/g de masa del RL.
- 25 • Después la torta se lavó con 2 x 15 ml de MTBE/g de masa del RL.
- Después los sólidos se secaron en el recipiente del filtro mediante succión en una corriente de nitrógeno.
- Tras el secado se aisló un sólido beige/marrón con un rendimiento del ~ 78 %.

Ejemplo 7

30



Nombre	gramos
Alcohol de partida	483,60
Ácido metanosulfónico	2376,08
Metanol	2680,06
Metanol	197,92
Hidróxido de amonio	3094,46
Agua	5000,00

- 35 • Se añadió a un MFR de 12 l (equipado con un condensador enfriado con glicol, un adaptador de entrada de gas, una barra agitadora y una manta calefactora) el alcohol de partida (483,6 g) y metanol (2,68 kg).
- La suspensión de los sólidos marrones se enfrió a 3 °C en un baño de hielo/agua.
- Se añadió ácido metanosulfónico (2,38 kg) a través de un embudo de adición durante aproximadamente 25

minutos (MUY EXOTÉRMICA). Durante la adición, pareció que los sólidos se disolvieron parcialmente y la mezcla de reacción se volvió marrón rojiza.

- La mezcla de reacción se calentó a 60 °C.
- Se continuó el calentamiento a 60 °C y la reacción se monitorizó mediante HPLC.

5 • Resultados de HPLC.

Tiempo (h)	MM (PA)	Producto (PA)
2,5	86	13
24	14	84
46,5	3,7	95,1

- 10
- Tras 47 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente.
 - La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) para retirar los sólidos debido a que la inactivación inversa iba a hacerse a través de un embudo de adición y el sólido residual podría bloquear la llave de paso.
 - El hidróxido de amonio (3,09 kg) se enfrió usando hielo/agua en un matraz de 22 l a 1,6 °C.
 - La mezcla de reacción se añadió a través de un embudo gota a gota al hidróxido de amonio, manteniendo la temperatura < 30 °C.

Volumen añadido (l)	Tiempo	Temp (°C)
0	12:01	1,6
1	12:11	22,3
3	12:38	27,0
4	12:48	28,3
5,1	13:03	25,4

- 15
- El matraz de reacción se aclaró con 250 ml de metanol para retirar la mezcla de reacción restante y el aclarado se transfirió al vaso de inactivación.
 - La suspensión resultante se mantuvo a temperatura ambiente. Todas las muestras cuantitativas del sobrenadante tomadas tras 1 hora, 3 horas y 5 horas mostraron el mismo nivel de producto restante en las aguas madres y el mismo perfil de impurezas. En el futuro, las muestras se tomarán tras el enfriamiento a temperatura ambiente y tras 2 horas para determinar si la cristalización es completa o no.
- 20
- La suspensión se filtró a través de un papel Whatman n.º 54, de 24 cm de diámetro en un embudo Buchner.
 - La torta se lavó con 5 l de agua; cada lavado llevó aproximadamente 10 minutos.
- 25
- Las dimensiones de la torta antes de la compresión eran de 25 cm de diámetro, 5,5 cm de espesor para un volumen de 2700 ml.
 - La eliminación del líquido en el sólido era muy lenta debido a que la torta tiende a romperse muy fácilmente. Los cristales son muy finos y forman una torta que no libera los disolventes fácilmente.
 - El sólido se secó a vacío a 40 °C. Esto llevó varios días.
- 30
- Se aisló el producto deseado (466,2 g; rendimiento del 89,95 %). El LOD del sólido era 0,46 %. El PA por HPLC era 97,33 con un P de 2,1 del material de partida y otras 2 impurezas desconocidas.

Ejemplo 8



- 35
- Se añadió POCl₃ a una solución de la 7-Cl-4-metoxiisquinolona de partida en CH₃CN (13 l/kg) a 25 °C. (Aumento de temperatura: ~ 4°C). La reacción se calentó a reflujo.
 - Tras 9 h se comprobó la conversión mediante HPLC (250 nm): conversión a producto deseado > 99 %. Si no se completa, la reacción puede dejarse durante 16 h a reflujo. Si aún no se completa, pueden añadirse 0,5 equiv. de POCl₃ y la reacción puede comprobarse para la conversión tras 2 h.
- 40
- Se disminuyó la temperatura a 25 °C.
 - Se transfirió la mezcla de reacción lentamente a una solución de K₂HPO₄ (18 % en peso) (40 l/kg) equilibrada a 38 °C. Se controló la adición, temperatura máxima: 45 °C. Control de pH: si < 5 se añadieron durante la inactivación 5 l/kg de K₂HPO₄.

- Se agitó durante 1 h a 38 °C tras completarse la adición.
- Se añadió acetato de etilo: 30 l/kg y se agitó durante 30 min.
- Las fases se dividieron: Se maduraron durante 15 minutos. En esta etapa: Vmáx: 73 l/kg (Orgánica: 43 l/kg).
- Acción correctora: Si presentan sales inorgánicas: se añadieron 10 l/kg de agua.
- 5 • Acción correctora: Si presentan capa de desecho: se añadieron 10 l/kg de acetato de etilo: Vmáx: 83 l/kg (Vmáx: 88 l/kg, Orgánica: 53 l/kg).
- Si se toman ambas medidas correctoras: Vmáx: 103 l/kg (Orgánica: 53 l/kg).
- Se separó la fase acuosa/orgánica. Se comprobó el producto en la fase acuosa. Rendimiento total < 3 %. Si falla, la fase acuosa podría extraerse con 10 l/kg de acetato de etilo, hasta que el producto se hubiera extraído. La fase orgánica: 43 l/kg, si se corrige: 53 l/kg, se comprueba el rendimiento mediante calibración por HPLC.
- 10 • Se añadió un 10 % en peso / producto deseado de carbón Darco G60. El carbón preliminarmente se agitó en acetato de etilo (5 l/kg).
- Se agitó a 25 °C durante 2 h. Se tomó una muestra (1 ml), se filtró, se comprobó el color y el rendimiento mediante HPLC. Si la solución era transparente (estimación visual), la mezcla se filtró. Si no se añadió un 10 % en peso y se dejó 2 h más. El mismo procedimiento. Si no, se añadió un 10 % más y se dejó durante la noche.
- 15 • Se filtró en un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó con 20 l/kg de acetato de etilo. 68 l/kg <Vmáx <78 l/kg.
- El acetato de etilo se evaporó y secó.
- En una escala de 10 g, el rendimiento total era del 75 % (material aislado mediante cristalización selectiva; rendimiento del 63 %; potencia: 102 % (HPLC: PAR >99,9)).
- 20 • Tras la conversión completa del bromuro de partida al intermedio diformilamida, se añadieron 3 ml de MeOH/g de masa del RL a la sub-superficie durante ~1 h.
- Después la reacción se maduró a 20 - 25 °C durante ~8 - 10 h.
- Tras la conversión completa del intermedio la mezcla de reacción se interrumpió inversamente en una solución de ácido acético (0,12 ml/g de masa del RL) / agua (10 ml/g de masa del RL).
- 25 • La mezcla de reacción inactivada se agitó a 20 - 25 °C durante ~ 1 h (pH final = 4 - 5).
- Después la suspensión se filtró.
- Después la torta se lavó con 2 x 2 ml de H₂O / g de masa del RL.
- Después la torta se cubrió con una solución de MTBE/MeOH 50:50 (2 ml/g de masa del RL) durante ~ 30 min antes de aplicar vacío.
- 30 • Después la torta se lavó con 2 ml de MTBE/g de masa del RL.
- Después la torta se lavó con 2 x 1,5 ml de MTBE/g de masa del RL.
- Después los sólidos se secaron en el recipiente del filtro mediante succión en una corriente de nitrógeno.
- Tras el secado se aisló un sólido beige/marrón con un rendimiento del ~ 78 %.

35 *Ejemplo 8*



Nombre	gramos
Alcohol de partida	483,60
Ácido metanosulfónico	2376,08
Metanol	2680,06
Metanol	197,92
Hidróxido de amonio	3094,46
Agua	5000,00

- 40
- Se añadió a un MFR de 12 l (equipado con un condensador enfriado con glicol, un adaptador de entrada de gas, una barra agitadora y una manta calefactora) el alcohol de partida (483,6 g) y metanol (2,68 kg).
 - La suspensión de los sólidos marrones se enfrió a 3 °C en un baño de hielo/agua.
 - Se añadió ácido metanosulfónico (2,38 kg) a través de un embudo de adición durante aproximadamente 25 minutos (MUY EXOTÉRMICA). Durante la adición, pareció que los sólidos se disolvieron parcialmente y la mezcla de reacción se volvió marrón rojiza.
 - 45 • La mezcla de reacción se calentó a 60 °C.
 - Se continuó el calentamiento a 60 °C y la reacción se monitorizó mediante HPLC.

- Resultados de HPLC.

Tiempo (h)	SM (AP)	Producto (AP)
2,5	86	13
24	14	84
46,5	3.7	95,1

- Tras 47 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente.
- La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) para retirar los sólidos debido a que la inactivación inversa iba a hacerse a través de un embudo de adición y el sólido residual podría bloquear la llave de paso.
- El hidróxido de amonio (3,09 kg) se enfrió usando hielo/agua en un matraz de 22 l a 1,6 °C.
- La mezcla de reacción se añadió a través de un embudo gota a gota al hidróxido de amonio, manteniendo la temperatura < 30 °C.

10

Volumen añadido (l)	Tiempo	Temperatura (°C)
0	12:01	1,6
1	12:11	22,,3
3	12:38	27,0
4	12:48	28,3
5,1	13:03	25,4

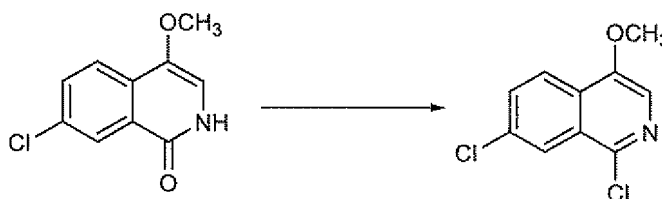
- El matraz de reacción se aclaró con 250 ml de metanol para retirar la mezcla de reacción restante y el aclarado se transfirió al vaso de inactivación.
- La suspensión resultante se mantuvo a temperatura ambiente. Todas las muestras cuantitativas del sobrenadante tomadas tras 1 hora, 3 horas y 5 horas mostraron el mismo nivel de producto restante en las aguas madres y el mismo perfil de impurezas. En el futuro, las muestras se tomarán tras el enfriamiento a temperatura ambiente y tras 2 horas para determinar si la cristalización es completa o no.
- La suspensión se filtró a través de un papel Whatman n.º 54, de 24 cm de diámetro en un embudo Buchner.
- La torta se lavó con 5 l de agua; cada lavado llevó aproximadamente 10 minutos.
- Las dimensiones de la torta antes de la compresión eran de 25 cm de diámetro, 5,5 cm de espesor para un volumen de 2700 ml.
- La eliminación del líquido en el sólido era muy lenta debido a que la torta tiende a romperse muy fácilmente. Los cristales son muy finos y forman una torta que no libera los disolventes fácilmente.
- El sólido se secó a vacío a 40 °C. Esto llevó varios días.
- Se aisló el producto deseado (466,2 g; rendimiento del 89,95 %). El LOD del sólido era 0,46 %. El PA por HPLC era 97,33 con un P de 2,1 del material de partida y otras 2 impurezas desconocidas.

15

20

25

Ejemplo 9



30

- Se añadió POCl₃ a una solución de la 7-Cl-4-metoxiisquinolona de partida en CH₃CN (13 l/kg) a 25 °C. (Aumento de temperatura: ~ 4°C). La reacción se calentó a reflujo.
- Tras 9 h se comprobó la conversión mediante HPLC (250 nm): conversión a producto deseado > 99 %. Si no se completa, la reacción puede dejarse durante 16 h a reflujo. Si aún no se completa, pueden añadirse 0,5 equiv. de POCl₃ y la reacción puede comprobarse para la conversión tras 2 h.
- Se disminuyó la temperatura a 25 °C.
- Se transfirió la mezcla de reacción lentamente a una solución de K₂HPO₄ (18 % en peso) (40 l/kg) equilibrada a 38 °C. Se controló la adición, temperatura máxima: 45 °C. Control de pH: si < 5 se añadieron durante la inactivación 5 l/kg de K₂HPO₄.
- Se agitó durante 1 h a 38 °C tras completarse la adición.
- Se añadió acetato de etilo: 30 l/kg y se agitó durante 30 min.
- Las fases se dividieron: Se maduraron durante 15 minutos. En esta etapa: V_{máx}: 73 l/kg (Orgánica: 43 l/kg).
- Acción correctora: Si presentan sales inorgánicas: se añadieron 10 l/kg de agua.

35

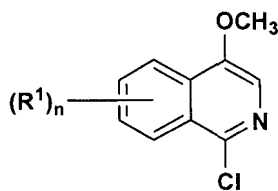
40

ES 2 554 619 T3

- Acción correctora: Si presentan capa de desecho: se añadieron 10 l/kg de acetato de etilo: Vmáx: 83 l/kg (Vmáx: 88 l/kg, Orgánica: 53 l/kg).
- Si se toman ambas medidas correctoras: Vmáx: 103 l/kg (Orgánica: 53 l/kg).
- 5 • Se separó la fase acuosa/orgánica. Se comprobó el producto en la fase acuosa. Rendimiento total < 3 %. Si falla, la fase acuosa podría extraerse con 10 l/kg de acetato de etilo, hasta que el producto se hubiera extraído. La fase orgánica: 43 l/kg, si se corrige: 53 l/kg, se comprueba el rendimiento mediante calibración por HPLC.
- Se añadió un 10 % en peso / producto deseado de carbón Darco G60. El carbón preliminarmente se agitó en acetato de etilo (5 l/kg).
- 10 • Se agitó a 25 °C durante 2 h. Se tomó una muestra (1 ml), se filtró, se comprobó el color y el rendimiento mediante HPLC. Si la solución era transparente (estimación visual), la mezcla se filtró. Si no se añadió un 10 % en peso y se dejó 2 h más. El mismo procedimiento. Si no, se añadió un 10 % más y se dejó durante la noche.
- Se filtró en un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®), se lavó con 20 l/kg de acetato de etilo. 68 l/kg <Vmáx <78 l/kg.
- El acetato de etilo se evaporó y secó.
- 15 • En una escala de 10 g, el rendimiento total era del 75 % (material aislado mediante cristalización selectiva; rendimiento del 63 %; potencia: 102 % (HPLC: PAR >99,9)).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



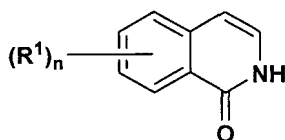
(I),

5

comprendiendo el proceso:

(a) tratar un compuesto de fórmula (A)

10



(A),

en la que

15

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
cada R¹ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, mercapto y nitro;

20

con un ácido anhídrico en presencia de metanol y un agente oxidante de yodo hipervalente; y
(b) tratar el compuesto de la etapa (a) con un agente de cloración.

2. El proceso de la reivindicación 1 en el que
n es 1; y
R¹ es halo.

25

3. El proceso de la reivindicación 1 en el que el ácido anhídrico de la etapa (a) es ácido metanosulfónico.

30

4. El proceso de la reivindicación 1 en el que el agente oxidante de yodo hipervalente se selecciona de diacetato de fenil yodo, bis(4-metilbencenosulfonato-KO)fenilyodo, bis(2,2-dimetilpropanoato-KO)fenilyodo, fenilbis(tricloroacetato-O)yodo, bis(benzoato-KO)fenilyodo, fenilbis(2,2,2-trifluoroacetato-KO)yodo y dicloroyodobenceno

5. El proceso de la reivindicación 4 en el que el agente oxidante de yodo hipervalente es diacetato de fenil yodo.

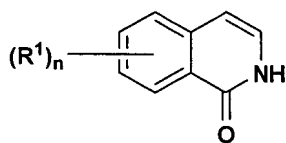
35

6. El proceso de la reivindicación 1 en el que el agente de cloración de la etapa (b) se selecciona de POCl₃ y PCl₅.

7. El proceso de la reivindicación 6 en el que el agente de cloración es POCl₃.

40

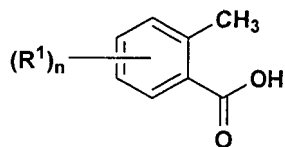
8. El proceso de la reivindicación 1 comprende adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A)



(A),

comprendiendo el proceso:

(a) tratar un compuesto de fórmula (B)



(B),

- 5 con cloruro de oxalilo e hidróxido de amonio;
 (b) tratar el producto de la etapa (a) con dimetil acetal de N,N-dimetilformamida; y
 (c) tratar el producto de la etapa (b) con una base.

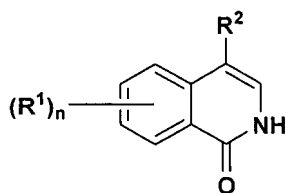
9. El proceso de la reivindicación 8 en el que
 10 n es 1; y
 R¹ es halo.

10. El proceso de la reivindicación 8 en el que la base de la etapa (c) se selecciona de *tert*-butoxido de potasio, *tert*-amilato de potasio y hexametildisilacida de potasio.

15 11. El proceso de la reivindicación 8 en el que la base es *tert*-amilato de potasio.

12. El proceso de la reivindicación 8 en el que el proceso para preparar el compuesto (A) es continuo.

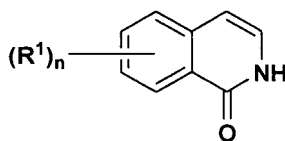
20 13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (F)



(F),

comprendiendo el proceso:

25 (a) tratar un compuesto de fórmula (A)



(A),

30 en la que

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
 cada R¹ se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, mercapto y nitro;

35 con un ácido anhídrido en presencia de R³XH y un agente oxidante de yodo hipervalente en donde

X se selecciona de S, O y NR⁴;
 R² es -XR³;
 R³ se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo; y
 R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo.

40 14. El proceso de la reivindicación 13 en el que el agente oxidante de yodo hipervalente es como se ha definido en la reivindicación 4 o la reivindicación 5.

15. El proceso de la reivindicación 14 en el que
n es 1;
R¹ es halo; y
R² es alcoxi en donde el alcoxi es metoxi.