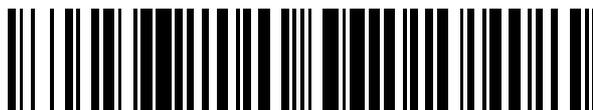


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 939**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80 (2006.01)

C07C 49/78 (2006.01)

C07C 251/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2008** **E 11075168 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015** **EP 2388256**

54 Título: **Procedimiento de preparación de benzofuranos**

30 Prioridad:

02.10.2007 GB 0719180

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

16.02.2016

73 Titular/es:

CAMBREX KARLSKOGA AB (100.0%)
691 85 Karlskoga, SE

72 Inventor/es:

EKLUND, LARS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 559 939 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de benzofuranos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de diversos benzofuranos por reacción de una arilhidroxilamina y una cetona, y al uso de tales benzofuranos en la síntesis de compuestos, por ejemplo fármacos que contienen tales núcleos, por ejemplo, fármacos antiarrítmicos tales como dronedarona (N-{2-(n-butil)-3-[4-(3-dibutilamino-propoxi)-benzoil]-benzofuran-5-il}metano-sulfonamida).

10 La dronedarona es un fármaco antiarrítmico de clase III para la prevención de arritmias cardiacas tales como la fibrilación auricular (FA). La FA es una afección que se caracteriza por un latido irregular del corazón y se produce cuando las aurículas (las cámaras superiores del corazón) se contraen muy rápidamente. Esto hace que las cámaras inferiores del corazón, los ventrículos, se contraigan caóticamente de modo que la sangre sea bombeada al cuerpo de forma ineficaz, lo que puede provocar daño tisular e incluso la muerte.

La dronedarona se prepara mediante un procedimiento por etapas que implica la síntesis de una serie de productos intermedios, incluidos 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

15 Los 2-butil-3-aroilo-5-nitrobenzofuranos se sintetizan típicamente mediante acilación de Friedel-Craft de 2-butil-5-nitrobenzofuranos no sustituidos en la posición 3. Tales reacciones se describen en las patentes de Estados Unidos N° 5.223.510 y 5.854.282, el documento de patente japonesa JP 2002-371076 y la solicitud de patente internacional WO 2007/140989.

20 Las reacciones de acilación de Friedel-Crafts tienen varias desventajas en la química de procesos, particularmente cuando el procedimiento se lleva a cabo en una fabricación a gran escala. Las desventajas de las reacciones de acilación de Friedel-Crafts en la química de procesos incluyen el uso de disolventes halogenados y/o el uso de catalizadores de haluros metálicos, estando ambos asociados con riesgos ambientales y/o cargas económicas.

25 Se conocen diversos procedimientos de preparación de 2-butil-5-nitrobenzofuranos no sustituidos en la posición 3. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2007/140989 describe la producción de un benzofurano mediante un reordenamiento pericíclico de un intermedio de O-fenil-oxima. En esta reacción, el benzofurano se prepara a partir de 4-cloronitrobenzoceno y 2-hexanona-oxima por medio de un procedimiento en dos etapas. En primer lugar, el 4-cloronitrobenzoceno y la oxima se hacen reaccionar en condiciones básicas (alcalinas) para proporcionar un producto intermedio de O-fenil-oxima. El intermedio así formado se extrae a continuación (es decir, se separa) antes de convertirse (en condiciones ácidas) en el correspondiente benzofurano.

30 El artículo de la revista European Journal of Organic Chemistry, Vol. 9, páginas 1491 - 1509 por Takeda y col. (ISSN: 1434-193X) describe diversas reacciones, incluyendo la reacción de una determinada fenilhidroxilamina con una determinada monocetona para producir un intermedio de O-fenil-oxima, intermedio que puede hacerse reaccionar de forma separada para formar un benzofurano a través de una reacción de reordenamiento intramolecular.

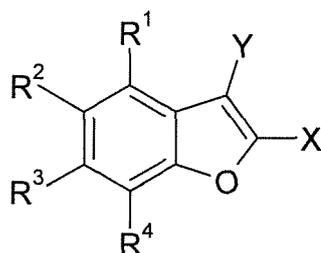
Sin embargo, el mencionado artículo de Takeda y col. divulga que es crucial que se use un reactivo de acilación para promover el reordenamiento intramolecular para producir el intermedio de benzofurano.

35 Además, no hay ninguna divulgación en el artículo de Takeda y col. mencionado anteriormente de la reacción de una fenilhidroxilamina con una dicetona, para formar finalmente un 3-acil-benzofurano. Además, no hay ninguna divulgación de la reacción de una 4-nitrofenilhidroxilamina con una cetona (mono- o dicetona) para formar finalmente un benzofurano. Más aún, no hay ninguna divulgación de una reacción entre una fenilhidroxilamina con una cetona (mono- o dicetona) en la que se forme un benzofurano sin necesidad de aislar el intermedio de O-fenil-oxima formado.

40 Existe la necesidad de reacciones alternativas de formación de benzofurano que proporcionen la producción más eficaz de benzofuranos y/o permitan la preparación de 3-aroilbenzofuranos sin necesidad de una etapa de acilación de Friedel-Crafts.

45 El anuncio o la discusión de un documento aparentemente publicado antes, en la presente memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o del conocimiento general común.

En el presente documento se describe un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



I

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

5 X representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

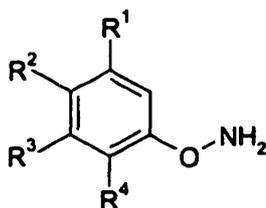
Z representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^a$, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SR}^{a3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{a4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a5}$, $-\text{N}(\text{R}^{a6})\text{R}^{a7}$,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

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

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

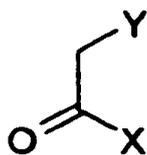
R^{x4} , R^{x5} , R^{x11} , R^{x12} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a11} y R^{a12} representan independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

15 procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

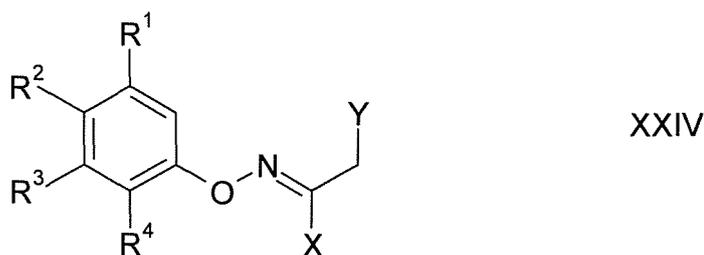
20 o un derivado protegido o una sal del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son tal como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



III

en la que Y y X son tal como se han definido anteriormente.

25 En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula XXIV,



en la que:

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

5 R^1 , R^3 y R^4 independientemente representan hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)_2R^{x1}$, $-OR^{x2}$, $-SR^{x3}$, $-S(O)R^{x4}$, $-S(O)_2R^{x5}$, $-N(R^{x6})R^{x7}$, $-N(R^{x8})C(O)R^{x9}$, $-N(R^{x10})S(O)_2R^{x11}$ o R^{x12} ;

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

R^2 representa $-NO_2$;

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

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

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

15 en la que el grupo oxi-protector se selecciona del grupo que consiste en grupos trialkilsililo y diarilalquil-sililo, tetrahidropiranilo, $-C(O)R^{t1}$, alquilo C_{1-6} (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo opcionalmente sustituido), $-S(O)_2R^{t2}$, $-C(O)OR^{t3}$ y $-C(O)N(R^{t4})R^{t5}$ y sales metálicas inorgánicas;

R^{t1} representa alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido;

R^{t2} representa fenilo opcionalmente sustituido;

20 R^{t3} representa fenilo opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-6} (por ejemplo C_{1-4});

R^{t4} y R^{t5} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido o $-C(O)R^{t6}$;

R^{t6} representa alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido

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

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

y en la que los sustituyentes opcionales de los grupos fenilo se seleccionan de halo, $-NO_2$, $-OH$ y/o $-O$ -alquilo C_{1-6} , o una sal o un solvato del mismo.

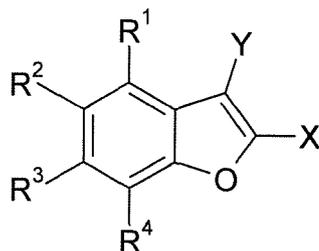
Preferentemente en la que:

30 R^1 , R^3 y R^4 representan hidrógeno;

X representa n-butilo; y/o;

Z representa fenilo sustituido en la posición para con $-OH$, $-OCH_3$ u $-O$ -bencilo.

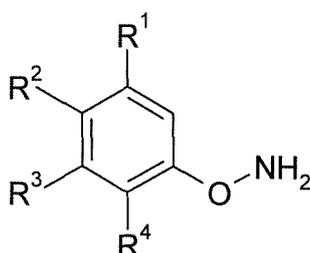
En un segundo aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I



I

en la que R^1 , R^3 , R^4 y X son tal como se han definido en el primer aspecto de la invención, R^2 representa $-\text{NO}_2$ e Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, o una sal o un solvato del mismo,

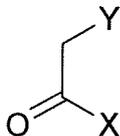
procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

5

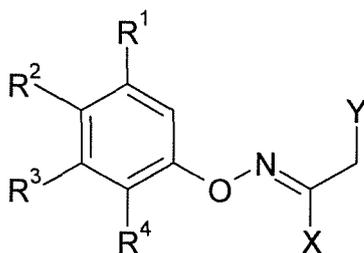
o un derivado protegido o una sal del mismo, en la que en la que R^1 , R^3 y R^4 son tal como se han definido en el primer aspecto de la invención y R^2 representa $-\text{NO}_2$, con un compuesto de fórmula III,



III

en la que X es tal como se ha definido anteriormente e Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$,

10 procedimiento que comprende la reacción (reordenamiento pericíclico) de un compuesto de fórmula XXIV



XXIV

en la que R^1 , R^3 , R^4 y X son tal como se han definido en el primer aspecto de la invención, R^2 representa $-\text{NO}_2$ e Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, procedimiento que se denomina en adelante "el procedimiento de la invención".

15 En una realización de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, o un derivado protegido o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula III tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo como un procedimiento en "un solo recipiente".

20 En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de un reactivo de acilación. Por ejemplo, cuando el procedimiento de la invención se realiza a

alquilo C₁₋₆.

Cuando se usan derivados protegidos de compuestos de fórmula II en el procedimiento de la invención, entonces es preferente que se usen compuestos de fórmula IIA.

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

10 A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo tal como se definen en el presente documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir un mínimo de tres) de átomos de carbono, de cadena ramificada y/o cíclicos. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquilo también pueden ser parte cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser insaturados.

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

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

El término "halo", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

35 Se indica en el presente documento que R^a puede representar un grupo oxi-protector. Los grupos oxi-protectores que pueden mencionarse incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkil-sililo (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, -C(O)R¹¹, alquilo C₁₋₆ (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo opcionalmente sustituido, formando así un grupo alkilfenilo), -S(O)₂R¹², -C(O)OR¹³ y -C(O)N(R¹⁴)R¹⁵, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, así como los sustituyentes preferentes opcionales en cualquier grupo arilo relevante, son tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. El experto apreciará que en los compuestos de fórmula I, cuando R^a representa alquilo C₁₋₆, algunos de estos grupos pueden ser considerados grupos protectores (por ejemplo, grupos alílicos). Otros grupos oxi-protectores incluyen sales, por ejemplo una sal metálica inorgánica, tal como una sal de metal del grupo II o, preferentemente, del grupo I (por ejemplo, una sal de sodio o potasio, formando así por ejemplo un resto -O⁻Na⁺ o -O⁻K⁺).

45 Los grupos oxi-protectores más preferentes incluyen grupos -C(O)R¹¹, preferentemente en los que R¹¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆, formando así un grupo alkilcarbonilo (por ejemplo, grupos metil- y etilcarbonilo), y grupos alkilarilo (por ejemplo, bencilo opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente en el presente documento). Es más preferente que, cuando R^a represente un grupo oxi-protector, entonces represente un grupo alkilfenilo, especialmente un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento, pero preferentemente está no sustituido.

50 Los compuestos usados en, o producidos por, los procedimientos descritos en el presente documento (es decir, los relacionados con el procedimiento de la invención) pueden presentar tautomerismo. El procedimiento de la invención abarca por lo tanto el uso o la producción de dichos compuestos en cualquiera de sus formas tautómeras, o en mezclas de cualquiera de tales formas.

55 De manera similar, los compuestos usados en, o producidos por, los procedimientos descritos en el presente documento (es decir, los que involucran el procedimiento de la invención) también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros, y pueden exhibir actividad óptica. El procedimiento de la invención, por lo tanto, abarca el uso o la producción de dichos compuestos

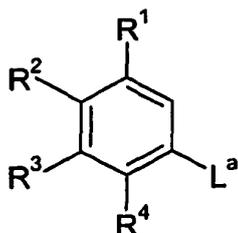
en cualquiera de sus formas ópticas o diastereoisoméricas o en mezclas de cualquiera de tales formas.

Además, los compuestos usados en, o producidos por, los procedimientos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de fórmula IIA tal como se ha definido anteriormente en presente documento) pueden contener enlaces dobles y por lo tanto pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) sobre cada enlace doble individual. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del ámbito de la invención.

También se describen en el presente documento procedimientos de preparación de compuestos de fórmula II y III (o sus derivados), así como procedimientos de preparación de compuestos intermedios para compuestos de fórmula II y III.

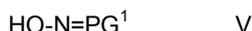
Se pueden preparar compuestos de fórmula II, o sus sales, por desprotección de un compuesto correspondiente de fórmula IIA o IIB, en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para la desprotección de compuestos de fórmula IIA, pueden usarse condiciones estándar de hidrólisis,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

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



IV

en la que L^a representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo sulfonato (por ejemplo $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$) o, más preferentemente halo (por ejemplo bromo, flúor o, preferentemente, cloro), y R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula V (en el caso de la preparación de compuestos de fórmula IIA),



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



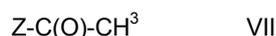
en la que PG^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones estándar de reacción de sustitución aromática. Por ejemplo, la reacción de sustitución aromática puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar (como dimetilformamida). En este contexto, otros disolventes apróticos polares que pueden mencionarse incluyen tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dietiléter y dioxano. Sin embargo, se ha encontrado ahora que esta etapa del procedimiento también puede realizarse en una mezcla de disolventes, siendo solo uno de los mismos un disolvente aprótico polar (y el otro es un disolvente no polar). Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento tal en presencia de un disolvente no polar, como un disolvente aprótico no polar, que se usa además del disolvente aprótico polar tal como se ha definido anteriormente (y que es preferentemente dimetilformamida). Los disolventes apróticos no polares preferentes incluyen tolueno, pero pueden ser cualquier disolvente que se pueda usar para extraer compuestos de fórmula V o VI (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción tal como se define en adelante en el presente documento).

Ventajosamente, en el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula IIA o IIB, una solución que contiene el compuesto de fórmula V o VI (el que se use), por ejemplo una solución obtenida mediante la extracción de una mezcla de reacción (después de la preparación de los compuestos de fórmula V o VI), no necesita concentrarse mediante evaporación parcial o completa del disolvente (es decir, ventajosamente, el disolvente no necesita eliminarse). Más bien, puede preferentemente añadirse un disolvente aprótico polar (por ejemplo DMF) directamente a una solución del compuesto de la fórmula V o VI sin la eliminación completa (y más preferentemente, sin ninguna eliminación) de cualquier disolvente no polar, por ejemplo el que se use en la extracción.

Ciertos compuestos (y/o procedimientos para obtener compuestos) de la fórmula III son nuevos de por sí. Por lo tanto, en el presente documento descrito se proporciona un compuesto de fórmula III tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero en la que Y representa -C(O)-Z. Preferentemente, dicho compuesto de fórmula III es también uno en el que X representa butilo (por ejemplo, n-butilo). Tales intermedios, que pueden ser nuevos, pueden usarse ventajosamente en el procedimiento de la invención.

Los compuestos de fórmula III en la que Y representa -C(O)-Z pueden prepararse mediante:

(i) reacción de un compuesto de fórmula VII,

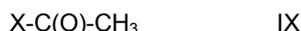


en la que Z es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII,



en la que L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo bromo, cloro o yodo) o, más preferentemente, -O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -OCH₃ o, preferentemente, -OCH₂CH₃), y X es tal como se ha definido anteriormente, preferentemente en presencia de una base adecuada, tal como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, KH, CaH₂ o, preferentemente, NaH), una base de organolitio (por ejemplo, n-, s- o t-butil-litio o, preferentemente, diisopropilamida de litio), otra base basada en metal alcalino (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, t-BuONa, t-BuOK o, preferentemente, CH₃ONa), o mezclas de bases, y (un) disolvente(s) adecuado (tal como tetrahidrofurano (THF), tolueno y/o dimetilformamida; un disolvente aprótico polar tal como THF es particularmente preferente) en condiciones estándar, tales como a temperatura ambiente o temperatura elevada, tal como aproximadamente 65 °C;

(ii) reacción de un compuesto de fórmula IX,

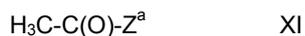


en la que X es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula X,



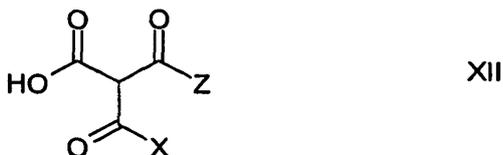
en la que Z y L¹ son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones de reacción tales como las descritas anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa de procedimiento (i) anterior);

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



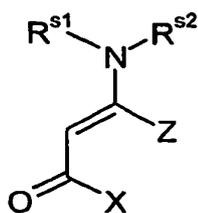
en la que Z^a representa arilo o heteroarilo sustituido con -OC(O)-X (en el que X es tal como se ha definido anteriormente), con base, por ejemplo una base y condiciones de reacción tales como las definidos anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula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

(iv) descarboxilación de un compuesto de fórmula XII,



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

(v) hidrólisis de un compuesto de fórmula XIII,



XIII

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

(vi) para compuestos de fórmula III en la que Z representa preferentemente arilo (por ejemplo fenilo) sustituido (preferentemente en la posición *orto* o, más preferentemente, en la posición *para*) con $-SR^{a3}$, $-N(R^{a6})R^{a7}$ o, preferentemente, $-OR^a$, reacción de un compuesto de fórmula XIV,



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

(A) un compuesto de fórmula XV,



o un derivado protegido (por ejemplo, acetal) del mismo, en la que X es tal como se ha definido anteriormente, y L^1 es tal como se ha definido anteriormente y preferentemente representa halo (por ejemplo bromo o, preferentemente, cloro), o

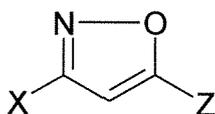
(B) un compuesto de fórmula XVI,



o un derivado protegido (por ejemplo acetal) del mismo, en la que X es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento,

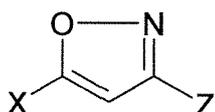
en condiciones de reacción estándar conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en condiciones de reacción de acilación de Friedel-Crafts, por ejemplo, en presencia de un ácido adecuado tal como un ácido prótico (por ejemplo ácido sulfúrico) o, preferentemente, un ácido de Lewis, tal como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

(vii) reducción de un compuesto de fórmula XVII,



XVIIA

o un compuesto de fórmula XVIIB



XVIIIB

5

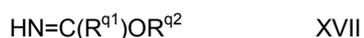
en las que (en ambos casos) X y Z son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, en presencia de ácido acuoso, en condiciones estándar, por ejemplo, reducción mediante hidrogenólisis, que se puede realizar en presencia de un sistema catalizador adecuado. El catalizador puede ser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

10

15

20

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



25

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

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



30

en la que Z^b representa arilo o heteroarilo sustituido con $-OH$, con un compuesto de fórmula VIII tal como se ha definido anteriormente, en condiciones estándar, por ejemplo, como las descritos anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa (i) del procedimiento anterior).

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

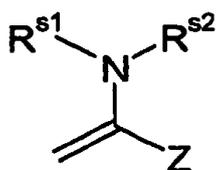


35

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

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

40



XX

en la que Z, R^{s1} y R^{s2} son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción tales como las descritos anteriormente con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa del procedimiento (i)), y preferentemente en el que, cuando se usa una base, esta es una base débil, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, t-BuONa, t-BuOK, preferentemente, CH₃ONa, o mezclas de las mismas.

Los compuestos de fórmula XVIIA y XVIIB se pueden preparar por reacción de los compuestos correspondientes de fórmula III en las que Y representa -C(O)-Z con hidroxilamina (o una sal de la misma, por ejemplo, HCl), en condiciones de reacción de condensación estándar. Tal etapa del procedimiento se inicia con compuestos de fórmula III, y por lo tanto cuando una etapa del procedimiento se toma en conjunto con la etapa del procedimiento (vii) anterior (en relación con la preparación de compuestos de fórmula III), entonces los productos resultantes son también compuestos de fórmula III. Tal secuencia de etapas, sin embargo, es útil, por ejemplo en la obtención de compuestos de fórmula III en una forma más pura. Esencialmente, por lo tanto, estas dos medidas tomadas en conjunto pueden proporcionar un procedimiento de purificación (con lo que queremos decir la eliminación de cualquier impureza, tales como la mayor parte de las impurezas, incluidos los reactivos residuales) de los compuestos de fórmula III.

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

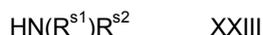


en la que R^{q1} es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXII,



en la que R^{q2} es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo, en presencia de un ácido, tal como un haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl).

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



en la que R^{s1} y R^{s2} son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción de deshidratación estándar, por ejemplo en presencia de un catalizador ácido apropiado (por ejemplo, un ácido no acuoso, tal como ácido para-toluenosulfónico, o similares).

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

Cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento puede usarse ventajosamente en combinación (es decir, en secuencia). Por ejemplo, los procedimientos de preparación de compuestos de fórmula IIA pueden consistir en, en primer lugar, un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula V como se describe en el presente documento (es decir, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula XVII con hidroxilamina, o una sal de la misma), seguido por un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula IIA (es decir, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V así preparada). Además, se pueden usar ventajosamente procedimientos de preparación de compuestos de fórmula II y/o III (o sus derivados) junto con el procedimiento de la invención.

Los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula I, II, III, o cualquiera de los compuestos intermedios relevantes para tales compuestos (o sales, solvatos o derivados de los mismos), por ejemplo los sustituyentes definidos por R¹, R², R³, R⁴, o sustituyentes presentes en Z, pueden modificarse una o más veces, antes, después o durante los procedimientos descritos anteriormente por medio de procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales procedimientos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones, nitraciones, diazotizaciones o combinaciones de tales procedimientos. De esta manera, ciertos compuestos de fórmula I, II o III (o derivados de los mismos) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula I, II o III (o derivados), respectivamente. Por ejemplo,

5 puede usarse un compuesto de fórmula IV en la que R² representa -NO² (pudiendo ser dicho compuesto más adecuado para una reacción de sustitución nucleófila aromática de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V) para la síntesis de un compuesto de fórmula IIA en la que R² es también -NO₂. Sin embargo, tal grupo -NO₂ puede reducirse dando un grupo amino antes o después del procedimiento de la invención para formar un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R² representa amino. Tal grupo amino puede no haber sido adecuado para la mencionada reacción de sustitución nucleófila aromática, si inicialmente se usó un compuesto amino sustituido de fórmula IV. Del mismo modo un compuesto de fórmula III en la que Z representa arilo o heteroarilo sustituido con -NH² se puede usar en el procedimiento de la reacción, pero dicho grupo amino se puede convertir en una sal de diazonio, y posteriormente a, por ejemplo, un grupo -OH, antes o después del procedimiento de la reacción.

10 Se indica en el presente documento que determinados grupos funcionales pueden estar protegidos. También se apreciará por los expertos en la técnica que, en los procedimientos descritos anteriormente, otros grupos funcionales de compuestos intermedios pueden estar, o pueden necesitar estar, protegidos por grupos protectores.

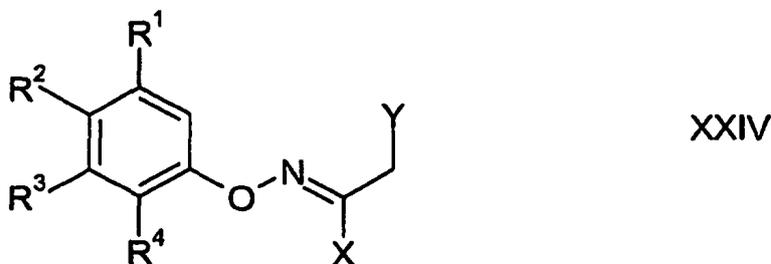
15 En cualquier caso, los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo (por ejemplo, R^a puede representar un grupo oxi-protector). Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialquilsililo y diarilalquilo-sililo (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo y grupos alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metil- y etilcarbonilo). Sin embargo, los grupos protectores más preferentes para hidroxilo incluyen grupos alquilarilo, tales como bencilo opcionalmente sustituido.

20 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de las etapas de reacción descritas anteriormente.

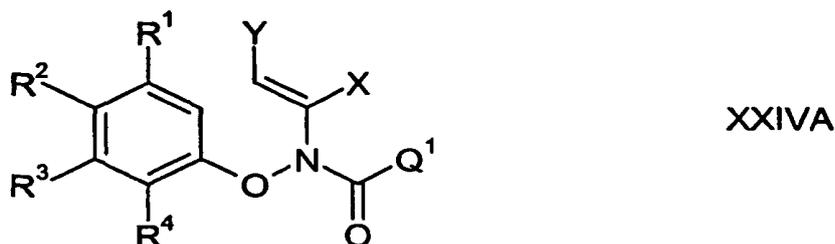
Los grupos protectores pueden eliminarse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe más adelante.

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

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



30 en la que R¹, R³, R⁴ y X son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, R² representa -NO₂ e Y representa -C(O)-Z, intermedio que se somete a un reordenamiento pericíclico, formando en última instancia un anillo de benzofurano. Se ha indicado anteriormente en el presente documento que en una realización de la invención el procedimiento de la invención se lleva a cabo en ausencia de un agente de acilación. En este caso, cuando el procedimiento de la invención se realiza a través de un intermedio de fórmula XXIV, entonces el intermedio de fenilo-oxima de fórmula XXIV no reacciona en primer lugar con un reactivo de acilación para formar un grupo N-acilo en el nitrógeno de imino (el grupo imino funcional correspondiente se convierte en grupo enamino funcional), por ejemplo como se representa por el siguiente compuesto de fórmula XXIVA,



5 u otro equivalente enamino del mismo (por ejemplo, cuando X representa un grupo alquilo, el doble enlace del resto enamino puede ser adyacente al grupo X), en la que Q¹ representa, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (formando así, por ejemplo, un grupo -CF₃) y R¹, R³, R⁴ y X son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, R² representa -NO₂ e Y representa -C(O)-Z.

Más bien, el reordenamiento pericíclico del compuesto de fórmula XXIV se lleva a cabo en ausencia de un reactivo de acilación y por lo tanto no tiene lugar a través de un intermedio de fórmula XXIVA. Más bien, el reordenamiento pericíclico se lleva a cabo en condiciones de reacción tales como las descritas en el presente documento, por ejemplo en presencia de ácido, tal como un ácido orgánico débil como se describe en el presente documento.

10 Tal intermedio puede separarse (por ejemplo aislarse) en el procedimiento de la invención y/o las condiciones de reacción pueden modificarse posteriormente. Es decir, en una primera etapa de reacción, un compuesto de fórmula II, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, para formar un compuesto intermedio de fórmula XXIV y, en una etapa de reacción posterior, el intermedio de fórmula XXIV puede experimentar una
15 reacción (es decir, una reacción de transposición pericíclico) para formar el compuesto de fórmula I. Por lo tanto, dicha realización se compone esencialmente de dos etapas de reacción (por ejemplo, distintas/separadas). En tal realización, el compuesto intermedio de fórmula XXIV puede separarse (por ejemplo, extraerse, opcionalmente aislarse de cualquier impureza, y eliminarse cualquier disolvente opcionalmente) a partir de la mezcla de reacción y/o la etapa de reacción posterior se puede realizar en condiciones de reacción modificadas (por ejemplo, en
20 presencia de un disolvente diferente, o "reciente", y/o en presencia de reactivos adicionales).

25 Sin embargo, ventajosamente, cualquier intermedio formado en el procedimiento de la presente invención (tal como un compuesto intermedio de fórmula XXIV) no necesita ser separado y/o las condiciones de reacción no necesitan modificarse con el fin de promover la reacción de formación de benzofurano. En esencia, por lo tanto, la reacción se puede realizar como un procedimiento de "un solo recipiente". Dicho procedimiento en "un solo recipiente" es particularmente preferente en el caso en el que se requieran o se deseen compuestos de fórmula I en la que Y represente H (y/o compuestos de fórmula I en la que R² representa -NO₂).

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

30 Cuando se indique que la reacción se lleva a cabo sin separación de intermedios, queremos decir que cualquier intermedio que puede formarse por reacción de los reactivos de partida no está aislado, por ejemplo en un estado purificado (tanto si el intermedio se encuentra o no aún en presencia de disolvente y/o materiales de partida residuales u otras impurezas). En este contexto, por lo tanto incluimos que el, cualquier, intermedio no se extrae de la reacción de los materiales de partida. Cuando se indica que las condiciones de reacción no necesitan modificarse,
35 abarcamos reacciones en las que el disolvente no necesita cambiarse y/o en las que no se necesita añadir reactivos adicionales.

Los compuestos de fórmula XXIV en la que Y representa -C(O)-Z son nuevos de por sí. Por lo tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula XXIV tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Tales compuestos pueden aislarse o formarse in situ (como un intermedio, que reacciona para formar
40 otro producto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I a través de una reacción de ciclación intramolecular) y por lo tanto no puede aislarse. En otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente en el presente documento que comprende la reacción, por ejemplo una reacción intramolecular (es decir reordenamiento pericíclico), de un compuesto de fórmula XXIV tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Dicha reacción se puede realizar en ausencia de un
45 reactivo de acilación, y puede realizarse por ejemplo en las condiciones de reacción descritas en el presente documento.

Tal como se ha descrito en el presente documento, la reacción de formación de benzofurano de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III se realiza preferentemente en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico débil (por ejemplo, ácido fórmico o, preferentemente, ácido acético) y/o un ácido inorgánico, tal como
50 cualquier ácido mineral adecuado, o sales adecuadas de los mismos (por ejemplo, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o sus sales, tales como hidrogenosulfato de sodio o, más preferentemente, un ácido de haluro de hidrógeno, por ejemplo HBr). También se pueden usar mezclas de ácidos, por ejemplo, una mezcla de un ácido orgánico débil y un ácido inorgánico (por ejemplo, HBr y ácido acético). Además, cuando se usa un ácido, entonces ese ácido puede ser un componente de una solución acuosa. Por "ácido orgánico débil", queremos decir que el ácido orgánico tiene una pKa (a aproximadamente 25 °C) de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 (por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5).

El procedimiento anterior puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo agua o un disolvente orgánico tal como tolueno, tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o,

preferentemente un alcohol (tal como metanol o etanol), o mezclas de los mismos (incluidos sistemas de disolventes bifásicos, tales como una mezcla de agua y un disolvente orgánico). Sin embargo, cuando se usa un ácido orgánico débil (tanto si está o no como el único componente ácido o como un componente de una mezcla de ácidos) en la mezcla de reacción, después ese ácido puede servir tanto como reactivo como disolvente. En tal caso, ventajosamente, se elude el uso por separado de un disolvente en la mezcla de reacción (aunque, como se ha indicado anteriormente, puede usarse una mezcla de un ácido orgánico y otro disolvente adecuado, tal como se ha definido anteriormente). En particular, los ácidos orgánicos débiles que tienen un punto de ebullición relativamente bajo pueden servir como reactivo y disolvente, por ejemplo los ácidos orgánicos con un punto de ebullición inferior a 150 °C (por ejemplo, ácido fórmico o, más preferentemente, ácido acético). Cuando, por ejemplo, se usa un ácido orgánico débil (por ejemplo, que sirve como reactivo y disolvente), entonces puede usarse como una solución (por ejemplo, en agua o en un disolvente orgánico), o, por ejemplo, más preferentemente, se usa "puro". Por ejemplo, cuando se usa ácido acético, entonces este puede ser ácido acético glacial.

Cuando se usa un disolvente, o un ácido orgánico débil que sirve como disolvente, entonces puede estar presente en cualquier volumen adecuado. Sin embargo, es preferente que la concentración del compuesto de fórmula II en el disolvente/disolvente de ácido orgánico débil sea de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 5 M, preferentemente de aproximadamente 0,5 M a aproximadamente 2 M (por ejemplo, entre aproximadamente 0,6 M y 1,5 M).

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

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

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

El procedimiento anterior descrito en el presente documento también se puede realizar en condiciones que proporcionen una alternativa a las condiciones de reacción típicas en las que las temperaturas elevadas son necesarias y/o deseadas. Por ejemplo, pueden usarse condiciones de irradiación de microondas. Por "condiciones de irradiación de microondas", incluimos reacciones en las que tales condiciones promueven una reacción inducida térmicamente (por ejemplo a temperatura elevada como se ha descrito anteriormente en el presente documento) y/o en las que tales condiciones promueven una reacción inducida no térmicamente (es decir, la reacción es esencialmente inducida por las microondas). Por lo tanto, estas condiciones de reacción no están necesariamente acompañadas por un aumento en la temperatura. La persona experta apreciará (y será capaz de determinar de forma no inventiva) que la duración del tiempo de reacción puede modificarse (por ejemplo, reducirse) cuando se usan estas condiciones de reacción.

El procedimiento anterior descrito en el presente documento también se puede realizar a presión, por ejemplo, a una presión superior a la presión atmosférica normal, por ejemplo, a una presión de hasta unos 500 o 600 kPa. De nuevo, la persona experta apreciará (y será capaz de determinar de forma no inventiva) que la duración del tiempo de reacción puede alterarse (por ejemplo, reducirse adecuadamente) cuando se usan estas condiciones de reacción.

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

Los compuestos preferentes de fórmula I que pueden prepararse por el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

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

X representa alquilo C_{1-6} ;

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

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

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

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

Otros compuestos de fórmula I que pueden prepararse por el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

cualesquiera tres de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 (preferentemente R^1 , R^3 y R^4) representan hidrógeno,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros compuestos de fórmula I que pueden prepararse por el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

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

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

Z representa arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (por ejemplo yodo) y, preferentemente, -OR^a;

R^a representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metilo) o un grupo oxi-protector (por ejemplo bencilo).

5 Compuestos particulares de fórmula I que pueden prepararse por el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

R¹, R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno;

R² representa -NO₂;

X representa n-butilo;

Y representa -C(O)-Z;

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

Como se indicó anteriormente, es preferente que los compuestos de fórmula I obtenidos mediante el procedimiento de la invención sean aquellos en los que Y representa -C(O)-Z. Reacciones para producir tales compuestos de fórmula I (que implican reacciones de compuestos de fórmula III en la que Y representa -C(O)-Z) tienen la ventaja
15 adicional de que, cuando se requieren benzofuranos sustituidos con 3-arilo, se elude una etapa de acilación (desventajosa) de Friedel-Crafts en un benzofurano no sustituido en la posición 3. Otras ventajas asociadas con esta realización preferente del procedimiento de la invención son que los compuestos de fórmula I en la que Y representa -C(O)-Z pueden producirse con rendimientos más elevados dado que la reacción puede tener lugar de un modo más regioselectivo que reacciones correspondientes para producir compuestos de fórmula I en la que Y representa H. En
20 esta realización de la invención, a pesar del hecho de que el compuesto de fórmula III en el que Y representa -C(O)-Z contiene dos restos carbonilo, la reacción con el compuesto de fórmula II tiene lugar de una manera altamente regioselectiva, favoreciendo el carbonilo adyacente (o α) al grupo definido por X (en la reacción de condensación de la etapa inicial entre el resto hidroxilamino del compuesto de fórmula II y el grupo carbonilo relevante). Sorprendentemente, esta regioselectividad es superior a 90:10 (por ejemplo, 95:5), y se han logrado selectividades de 99:1.
25

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

30 Además, también se ha indicado anteriormente que los compuestos particularmente preferentes de fórmula I obtenidos mediante el procedimiento de la invención sean aquellos en los que Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) con -OH. Cuando tales compuestos de la invención son deseados y/o requeridos (por ejemplo como un intermedio en la síntesis de dronedarona), es particularmente ventajoso que el procedimiento de la invención tenga lugar cuando el grupo -OH relevante no está protegido. Por ejemplo, los procedimientos descritos en
35 la técnica anterior (por ejemplo, en los documentos US 5.223.510, US 5.854.282 y PCT/EP2007/004984), que se refieren a la acilación de Friedel-Crafts de benzofuranos no sustituidos en la posición 3, dan todos como resultado la formación de 3-(4-metoxibenzoil)benzofuranos. Tales intermedios se pueden usar en la síntesis de la dronedarona, pero el grupo metoxi tiene que estar "desprotegido", es decir, el grupo metilo tiene que escindirarse del metilariléter. Tales condiciones de escisión también pueden involucrar catalizadores de haluros metálicos, tales como el catalizador de haluro de metal del grupo III, tales como BBr₃ y AlCl₃ (que son desventajosas en la química de procesos por razones mencionadas en el presente documento; por ejemplo como subproductos tóxicos se pueden formar, por ejemplo, clorometano, cuando se usa AlCl₃). Por lo tanto, dado que cuando se preparan compuestos de fórmula I en la que Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) con -OH, se elude tal escisión de metilariléter, esta es particularmente preferente. Por lo tanto, hay varios beneficios ambientales asociados con el
40 procedimiento de la invención, y particularmente con ciertas formas de realización del procedimiento de la invención.
45

También como se describe en el presente documento, un compuesto de fórmula II (preferentemente uno tal como se ha definido anteriormente en el presente documento), o su derivado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III en la que Y representa -C(O) Z, y Z representa un grupo arilo o heteroarilo (preferentemente fenilo) sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) por un grupo -OR^a, en el que R^a representa un grupo oxi-protector (por ejemplo bencilo). En este procedimiento, el compuesto de fórmula I así formado puede ser uno correspondiente en
50 el que R^a representa también el grupo oxi-protector (por ejemplo bencilo) o, preferentemente, uno en el que R^a representa hidrógeno (es decir, la desprotección se produce durante el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula I). Por lo tanto, este procedimiento puede ser particularmente preferente ya que puede reducir el número de etapas generales del procedimiento (por separado) que deben llevarse a cabo. En tal realización un ácido inorgánico, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, se puede usar además de un ácido orgánico débil tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.
55

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

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

10 Preferentemente, la mezcla/solución de cristalización (que, en este contexto, incluye un compuesto de fórmula I en la mezcla de reacción después del procedimiento de la invención, pero antes de la separación, así como un compuesto de fórmula I que se separa y al cual se añade un disolvente luego) se enfría después de la adición del disolvente. Convenientemente, la mezcla se enfría a entre aproximadamente -5 y aproximadamente 15 °C (por ejemplo, las temperaturas óptimas usadas se encuentran entre aproximadamente +5 y aproximadamente 15 °C).
15 Una temperatura de "cristalización" preferente es de aproximadamente -5 °C (menos cinco grados Celsius). La mezcla se puede enfriar mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo baños de hielo o sistemas de enfriamiento bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, intercambiadores de calor.

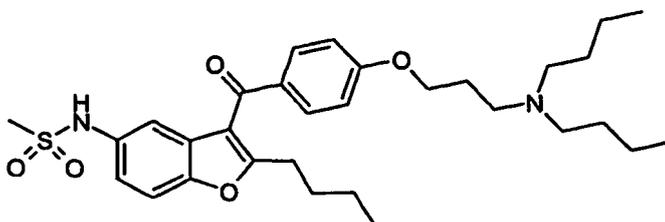
El disolvente de 'cristalización' también puede usarse para lavar el producto cristalizado, dicho disolvente, preferentemente, se enfría previamente. Las posibles temperaturas a las que el disolvente puede enfriarse
20 previamente se encuentran entre aproximadamente -5 °C y aproximadamente 5 °C (o, alternativamente, la temperatura puede estar entre aproximadamente +5 y aproximadamente 15 °C). Si no hay enfriamiento previo del disolvente de lavado, el rendimiento puede disminuir. La temperatura más preferente es de aproximadamente -5 °C.

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

30 Se apreciará que el compuesto purificado de fórmula I así formado por el procedimiento descrito en el presente documento también puede contener materiales diferentes a los especificados anteriormente.

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

35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar dronedarona:



40 (o una sal, por ejemplo una sal de clorhidrato, de la misma), cuyo procedimiento se caracteriza porque incluye como una etapa de procedimiento un procedimiento como se describe en el segundo aspecto de la invención.

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

- 45
- 1) si es necesario (es decir, en el caso de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano), la conversión del resto "4-metoxi" en un resto "4-hidroxi" (por ejemplo, por escisión del resto metilfeniléter en condiciones estándar, tales como mediante el uso de BBr_3 o AlCl_3); y,
 - 2) conversión del grupo nitro ($-\text{NO}_2$) en un grupo metilsulfonilamino ($-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$) (por ejemplo a través de la

conversión del grupo nitro a un grupo amino (-NH₂), seguido por reacción con CH₃-S(O)₂-L^a, en el que L^a representa halo, y preferentemente cloro);

3) conversión del grupo -OH en el grupo relevante oxi-alkilaminoalkilo (por ejemplo, -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂);

4) si es necesario/requerido, conversión de cualquier base libre de dronedarona así formada en una sal (tal como una sal de hidrocloreto).

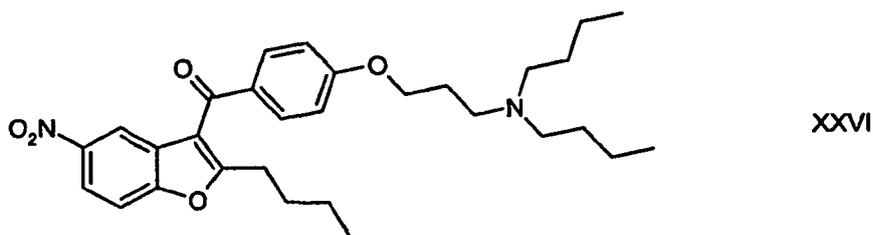
Tales etapas son etapas estándar conocidos por el experto, y las etapas pueden realizarse de acuerdo con técnicas descritas en la técnica anterior, tales como las referencias divulgadas por el presente documento. Por ejemplo, la dronedarona (o sus sales) se puede preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I usando cualquier ruta estándar de síntesis de derivados de benzofurano, tales como las descritas en el documento US 5.223.510. La persona experta apreciará que las etapas individuales de las conversiones (por ejemplo, las descritas por las etapas (2) y (3) anteriores) se pueden realizar en cualquier orden adecuado.

Etapa (3)

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



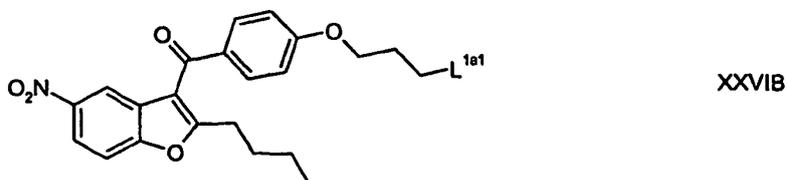
en la que L^{1a1} es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo sulfonato (por ejemplo, un triflato o sulfonato), yodo, bromo o, preferentemente, cloro, en condiciones estándar de reacción de alquilación, por ejemplo tales como las descritas en el documento US 5.223.510 (véase el Ejemplo 1 (e)), para formar un compuesto intermedio de dronedarona de fórmula XXVI,



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



en la que cada L^{1a1} representa independientemente un grupo saliente adecuado, tal como yodo, cloro o, preferentemente, bromo, formando así un intermedio de dronedarona de fórmula XXVIB,



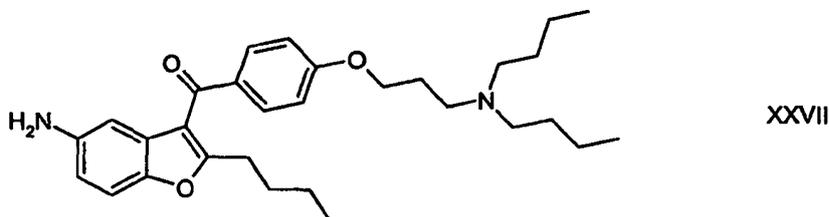
en la que L^{1a1} es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento (y es preferentemente bromo), dicho intermedio puede reaccionar después con HN(n-butil)₂ (di-n-butilamina) para formar un intermedio de dronedarona de fórmula XXVI, por ejemplo en condiciones de reacción tales como las descritas en la patente china de número de publicación CN 101153012).

Etapa (2)

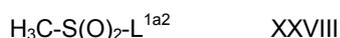
El compuesto intermedio de fórmula XXVI puede reaccionar después tal como se establece por la etapa (2) anterior, que puede consistir en distintas subetapas:

(i) reducción del grupo -NO₂ para dar un grupo -NH₂, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo como las descritas en el documento US 5.223.510 (ver Ejemplo 1 (f)) o en el documento WO 02/48132, por ejemplo hidrogenación en presencia de H₂ (por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno o hidrógeno nascente,

por ejemplo, formiato de amonio) y un catalizador de metal precioso (por ejemplo PtO_2 o Pd/C), en presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol), formando así un compuesto intermedio de fórmula XXVI,



- 5
- (ii) el compuesto intermedio de dronedarona de fórmula XXVII puede entonces mesilarse por reacción con un compuesto de fórmula XXVIII,

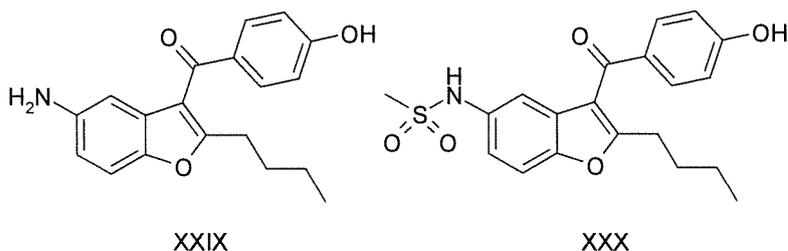


- 10 en la que L^{1a2} representa un grupo saliente adecuado, tal como bromo, yodo o, preferentemente, cloro, en condiciones de reacción tales como las descritas en el documento US 5.223.510 (Ejemplo 3 (a)).

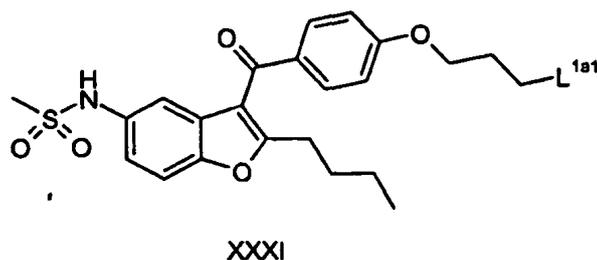
Etapa (4)

- 15 Como se ha indicado anteriormente (etapa (4)), la dronedarona puede convertirse en una sal, tal como una sal clorhidrato, por ejemplo como se describe en el documento US 5.223.510 (véase el Ejemplo 3 (b)), por ejemplo poniendo en asociación dronedarona y HCl en éter, o como se describe en el documento US 6.828.448 (véase los Ejemplos, como el Ejemplo 4), por ejemplo, poniendo en asociación dronedarona, ácido clorhídrico (por ejemplo, aproximadamente el 30-40 %) y un disolvente alcohólico, como isopropanol.

- 20 Como se indicó anteriormente, las etapas anteriores se pueden realizar en cualquier orden factible. Por lo tanto, puede hacerse reaccionar 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano en primer lugar como se establece en la etapa (2), seguido por la reacción o las reacciones tal como se establecen en la etapa (3). La preparación de dronedarona puede por lo tanto tener lugar a través de los siguientes compuestos intermedios de fórmulas XXIX y XXX (paso 2),



- 25 y, también puede tener lugar a través del compuesto intermedio de fórmula XXXI (etapa (3), cuando se realiza como un procedimiento dos - dos),



en la que L^{1a1} se define como anteriormente en el presente documento.

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

Además, se proporciona un procedimiento de preparación de un intermedio de dronedarona (o una sal de la misma, por ejemplo, una sal clorhidrato), cuyo procedimiento comprende una etapa de procedimiento como se ha descrito anteriormente seguida de una o más etapas de procedimiento que conducen a la formación de dronedarona, o una sal de la misma. Por ejemplo, tales etapas adicionales del procedimiento pueden incluir la etapa (1) descrita anteriormente (si es necesaria/requerida) y/o una o más de las etapas del procedimiento descritas en las etapas (2), (3) y (4), en cualquier orden factible (formando así un intermedio de fórmula XXVI, XXVIB, XXVII, XXIX, XXX o XXXI). La persona experta apreciará que las etapas (2), (3) y (4) anteriores pueden requerir cada una múltiples etapas de reacción separadas para la conversión relevante que se va a efectuar.

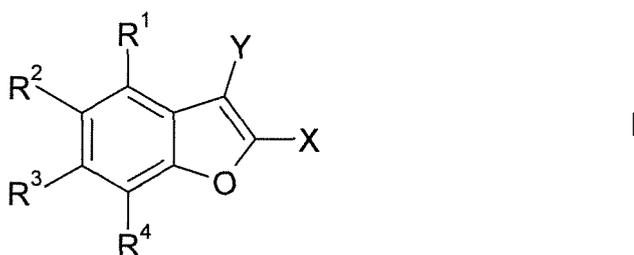
Los procedimientos descritos en el presente documento pueden operarse como un procedimiento por lotes u operarse como un procedimiento continuo y pueden llevarse a cabo a cualquier escala.

En general, los procedimientos descritos en este documento, pueden tener la ventaja de que los compuestos de fórmula I se pueden producir de una manera que usa menos reactivos y/o disolventes, y/o requiere un menor número de etapas de reacción (por ejemplo, etapas de reacción distintas/separadas) en comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior.

El procedimiento de la invención también puede tener la ventaja de que el compuesto de fórmula I se produce con mayor rendimiento, mayor pureza, mayor selectividad (por ejemplo, mayor regioselectividad), en menos tiempo, de forma más conveniente (es decir, fácil de manejar), a partir de precursores más convenientes (es decir, fáciles de manejar), a un costo más bajo y/o con menos uso y/o pérdida de materiales (incluyendo reactivos y disolventes) en comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior. Además, puede haber varios beneficios ambientales del procedimiento de la invención, tales como la elusión del uso de disolventes halogenados (por ejemplo, al evitar la necesidad de realizar una reacción de Friedel-Crafts o una desprotección de por ejemplo un grupo -OCH₃, que pueden ser requeridas para ciertas etapas realizadas por procedimientos en la técnica anterior, a un grupo -OH).

Otros procedimientos y compuestos descritos en el presente documento se describen/ilustran mediante las disposiciones siguientes:

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



en la que R¹, R², R³ y R⁴ independientemente representan hidrógeno, halo, -NO₂, -CN, -C(O)₂R^{x1}, -OR^{x2}, -SR^{x3}, -S(O)R^{x4}, -S(O)₂R^{x5}, -N(R^{x6})R^{x7}, -N(R^{x8})C(O)R^{x9}, -N(R^{x10})S(O)₂R^{x11} o R^{x12},

X representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Y representa o -C(O)-Z;

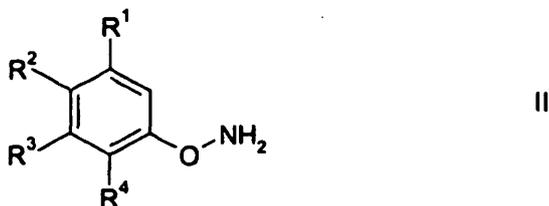
Z representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OR^a, halo, -NO₂, -CN, -C(O)₂R^{a1}, -SR^{a3}, -S(O)R^{a4}, -S(O)₂R^{a5}, -N(R^{a6})R^{a7}, -N(R^{a8})C(O)R^{a9}, -N(R^{a10})S(O)₂R^{a11} y R^{a12},

R^a representa un grupo oxi-protector, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -C(O)₂R^{b1} y -N(R^{b2})R^{b3};

R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9}, R^{x10}, R^{a1}, R^{a3}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{b1}, R^{b2} y R^{b3} representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



- 5 o un derivado protegido o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son tal como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula III,



en la que Y y X son tal como se han definido anteriormente.

- 10 2. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la disposición 1, pero caracterizado porque Y representa $-C(O)Z$,

procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II tal como se ha definido en la disposición 1, o un derivado protegido o una sal del mismo, con

un compuesto de fórmula III tal como se ha definido en la disposición 1, pero en el que Y representa $-C(O)Z$.

- 15 3. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la disposición 1, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II tal como se ha definido en la disposición 1, o un derivado protegido o una sal del mismo, con

un compuesto de fórmula III tal como se ha definido en la disposición 1,

caracterizado porque la reacción se realiza como un procedimiento de "un solo recipiente".

- 20 4. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la disposición 1, pero caracterizado porque R^2 representa $-NO_2$,

procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II tal como se ha definido en la disposición 1, o un derivado protegido o una sal del mismo, pero en la que R^2 representa $-NO_2$, con

un compuesto de fórmula III tal como se ha definido en la disposición 1.

- 25 5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la disposición 1, caracterizado porque el procedimiento se realiza en ausencia de un reactivo de acilación.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 2, 3 o 5, en el que R^2 representa $-NO_2$.

7. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 3, 4 o 5, en el que Y representa $-C(O)Z$.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 2, 4 o 5, en el que la reacción se realiza como un procedimiento en "un solo recipiente".

- 30 9. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 2, 3 o 4, en el que la reacción se realiza en ausencia de un reactivo de acilación.

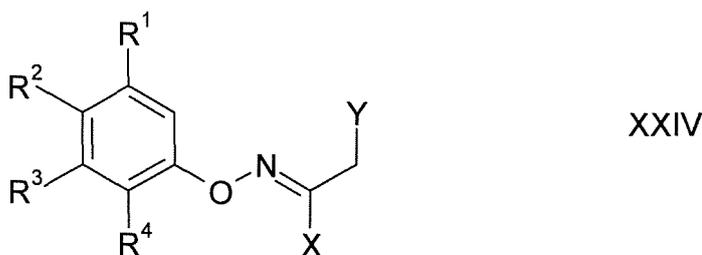
10. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que R^1 , R^3 y R^4 representan hidrógeno.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que X representa n-butilo.

- 35 12. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que Z representa fenilo sustituido

en la posición para con -OH, -OCH₃ u -O-bencilo.

13. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que la reacción se realiza en presencia de un ácido.
14. Un procedimiento según la disposición 13, en el que el ácido es un ácido orgánico débil.
- 5 15. Un procedimiento según la disposición 14, en el que la concentración del compuesto de fórmula II en el disolvente de ácido orgánico débil es de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 5 M.
16. Un procedimiento según la disposición 15, en el que la concentración se encuentra entre aproximadamente 0,6 M y 1,5 M.
- 10 17. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula II se añade al compuesto de fórmula III.
18. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que la reacción se realiza a temperatura elevada.
19. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que la presencia de compuestos de fórmulas II y III se encuentran en una relación molar de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 2:3.
- 15 20. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, en el que el procedimiento tiene lugar por medio de un intermedio de fórmula XXIV,



en la que Y representa -C(O)Z, y R1, R2, R3, R4, X y Z son tal como se definen en una cualquiera de las disposiciones 1, 4, 10, 11 o 12.

- 20 21. Un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones anteriores, comprendiendo el procedimiento además la etapa adicional de cristalización del compuesto de fórmula I a partir de una solución.
22. Un procedimiento para preparar dronedarona o una sal de la misma, estando caracterizado el procedimiento porque incluye como una etapa de procedimiento un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 1 a 21.
- 25 23. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica que comprende dronedarona o una sal de la misma, estando caracterizado el procedimiento porque incluye como una etapa de procedimiento un procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 1 a 21.
24. Un procedimiento de preparación de dronedarona o una sal de la misma, según la disposición 22, que comprende:
- 30 1. un procedimiento de preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano según se reivindica en una cualquiera de las disposiciones 1 a 21;
2. en el caso de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano), conversión del resto 4-metoxi en un resto 4-hidroxilo; seguido por, en cualquier orden factible,
- 35 3. conversión del grupo nitro (-NO₂) en un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃);
4. conversión del grupo -OH en el grupo -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂; y
5. si es necesario/requerido, conversión de cualquier base libre de dronedarona así formada en una sal.
25. Un procedimiento según la disposición 24, en el que la etapa (1) comprende la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, que está seguida por la etapa (4), después la etapa (3) y después la etapa (5).
- 40 26. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona o una sal de la misma, procedimiento que comprende un procedimiento de preparación de dronedarona, o, una sal de la misma, según la disposición 22, 24 o 25, seguido por poner en asociación dronedarona (o una sal de la misma) así formada con un(os) excipiente(s), coadyuvante(s), diluyente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

27. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona o una sal de la misma, procedimiento que comprende un procedimiento de preparación de dronedarona, o, una sal de la misma, según la disposición 22, 24 o 25, seguido por poner en asociación dronedarona (o una sal de la misma) con un tensoactivo hidrófilo no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado de poloxámeros y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos.

28. Un procedimiento de preparación de un intermedio de dronedarona o una sal de la misma, procedimiento que comprende una etapa de procedimiento según una cualquiera de las disposiciones 1 a 21, seguida por una cualquiera o más de las etapas de procedimiento divulgadas en (1), (2), (3) y (4) descritas en la disposición 24.

29. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, tal como se define en la disposición 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV



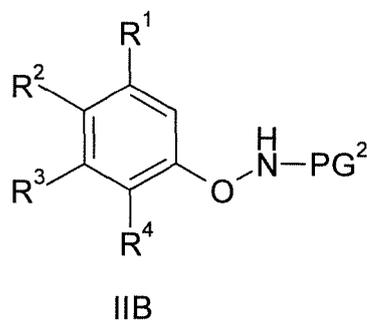
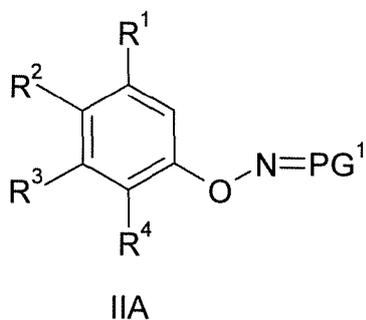
en la que L^a representa un grupo saliente adecuado y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido en la disposición 1, con un compuesto de fórmula V,



en la que PG^1 representa un grupo de protección de imino, o un compuesto de fórmula VI



en la que PG^2 representa un grupo de protección de amino, para formar un compuesto de fórmula IIA o IIB



respectivamente, seguido por desprotección.

30. Un compuesto de fórmula III, tal como se define en la disposición 1, pero en la que

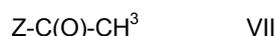
Y representa $-\text{C(O)-Z}$;

X representa n-butilo; y

Z es tal como se define en la disposición 1 o la disposición 12.

31. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula III, tal como se define en la disposición 1, pero en la que Y representa $-\text{C(O)Z}$, procedimiento que comprende

(i) reacción de un compuesto de fórmula VII,

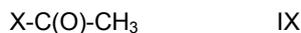


en la que Z es tal como se define en la disposición 1, con un compuesto de fórmula VIII,



en la que L^1 representa un grupo saliente adecuado;

(ii) reacción de un compuesto de fórmula IX,

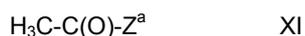


en la que X es tal como se define en la disposición 1, con un compuesto de fórmula X,



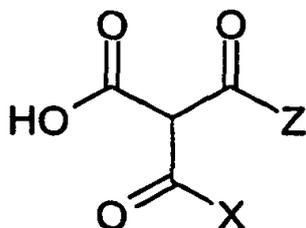
en la que Z y L¹ son tal como se definen en la disposición 1 y L¹ es tal como se ha definido anteriormente;

(iii) para compuestos de fórmula III, en la que Z representa arilo o heteroarilo sustituido con -OH, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XI,



10 en la que Z^a representa arilo o heteroarilo sustituido con -OC(O)-X (en el que X es tal como se define en la disposición 1), con base;

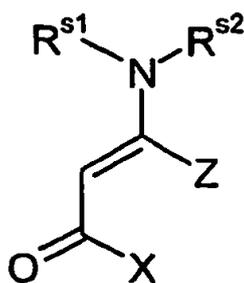
(iv) descarboxilación de un compuesto de fórmula XII,



XII

15 o un derivado protegido del mismo, en la que X y Z son tal como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción de descarboxilación estándar conocidas por los expertos en la técnica;

(v) hidrólisis de un compuesto de fórmula XIII,



XIII

20 en la que R^{s1} y R^{s2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o R^{s1} y R^{s2} están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos necesariamente, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros y X y Z son tal como se definen en la disposición 1;

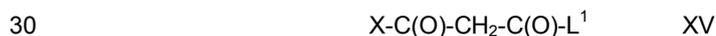
25

(vi) reacción de un compuesto de fórmula XIV,



en la que Z es tal como se define en la disposición 1, ya sea con:

(A) un compuesto de fórmula XV,



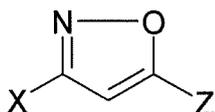
o un derivado protegido del mismo, en la que X es tal como se define en la disposición 1 y L¹ es tal como se ha definido anteriormente o

(B) un compuesto de fórmula XVI,



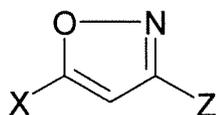
5 o un derivado protegido del mismo, en la que X es tal como se define en la disposición 1;

(vii) reducción de un compuesto de fórmula XVIIA,



XVIIA

o un compuesto de fórmula XVIIB



XVIIIB

10

en las que (en ambos casos) X y Z son tal como se define en la disposición 1, en presencia de ácido acuoso

15 32. Un procedimiento o un compuesto sustancialmente tal como se describe en el presente documento con referencia a los ejemplos.

Los ejemplos siguientes son meramente ejemplos ilustrativos de los procedimientos de la invención descritos en este documento o son ejemplos de referencia con respecto a otros procedimientos descritos en el presente documento.

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

20 **EJEMPLO A**

Ejemplo 1

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

- 25 (a) Se disolvieron 4-benciloxi-acetofenona (10 g) y pentanoato de etilo (1,2 equiv.) en tolueno (30 g) que contenía DMF (6,5 g). La mezcla se calentó a 65 °C y se añadió NaOMe (3 eq) en porciones durante 3,5 h. El análisis de una muestra extraída después de 4 h mostró una conversión del 97 %. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). Esto se realizó por acidificación con ácido clorhídrico y extracción con tolueno (40 ml), seguido de cambio de disolvente a MeOH (100 ml). El producto, que cristaliza tras el enfriamiento, se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío. Rendimiento de 8,04 g de 1-(4-benciloxifenil) heptano-1,3-diona.
- 30 (b) Se disolvió 1-(4-benciloxifenil)-heptano-1,3-diona (4 g; véase la etapa (a) anterior) en tolueno (20 ml) y se añadió Pd/C (3 %; 80 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Después de la filtración del catalizador, el disolvente se evaporó dejando 2,84 g, 100 %, de 1-(4-hidroxifenil)-heptano-1,3-diona.
- 35 (c) Se suspendió O-4-nitrofenilhidroxilamina (1,0 g) en ácido acético (10 ml) y se añadió 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona (1,36 g, véase la etapa (b) anterior). La mezcla se agitó durante 3 horas a 70 °C y luego a 100 °C durante 22 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento del 80 % de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

Ejemplo 2

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

40 Se suspendió 1-(4-benciloxifenil)heptano-1,3-diona (191 mg; véase el Ejemplo 1 (a)) en 1 ml de HBr/ácido acético y se añadió O-4-nitrofenilhidroxilamina, 100 mg. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de

inactivar con agua y extraer con EtOAc, seguido por evaporación del disolvente, se obtuvo un material bruto que contenía aproximadamente 125 mg del compuesto del título. Rendimiento de aproximadamente el 59 %.

Ejemplo 3

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

- 5 Se suspendió O-4-nitrofenilhidroxilamina (100 mg) en 0,5 ml de ácido acético y se añadió 1-(4-metoxifenil)-heptano-1,3-diona. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas y después a 100 °C durante 14 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. Rendimiento del 70 % de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

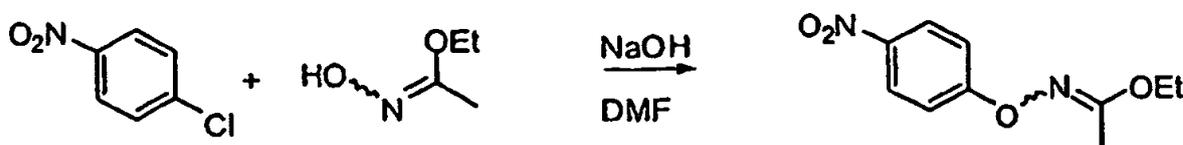
Ejemplo 4 – Síntesis de dronedarona

- 10 La dronedarona se sintetiza usando procedimientos de síntesis estándar descritos en la técnica anterior (y referenciada en el presente documento) que incorporan cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo los procedimientos para los intermedios 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano descritos en el Ejemplo A. (Ejemplos 1 a 3 anteriores) La dronedarona puede fabricarse a partir de estos intermedios usando cualquier ruta estándar para la conversión de un grupo nitro (-NO₂) en un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃) (por ejemplo a través de un grupo amino (-NH₂)) y la conversión de un grupo -OH (o -OCH₃) en cualquier grupo oxi-alkilaminoalquilo relevante (por ejemplo, -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂). Además, también pueden prepararse sales (tales como sales de hidrocioruro) de los compuestos relevantes. Tales etapas son etapas estándar conocidas por el experto en la técnica, y las etapas pueden realizarse de acuerdo con técnicas descritas en la técnica anterior, como las referencias descritas en el presente documento.

20 EJEMPLO B

Ejemplo 1

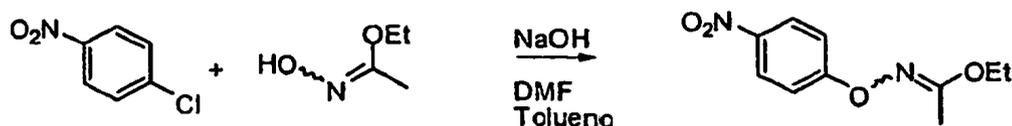
N-(4-Nitrofenoxi)acetimidato de etilo



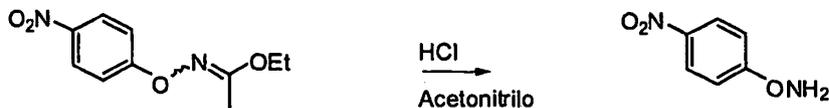
- 25 Se disuelven 4-cloronitrobenceno, 136,2 g, y 111,4 g de N-hidroxiacetimidato de etilo en 216 ml de DMF. La temperatura se ajusta a 30 °C y se añaden 41,6 g de NaOH sólido en 8 porciones manteniendo la temperatura a 30-35 °C. Después de una hora la temperatura se ajusta a 40-45 °C y la mezcla se agita durante 1,5 horas. Se aplica enfriamiento y 520 ml de agua se alimentan a una velocidad tal como para mantener la temperatura a aproximadamente 40 °C. La suspensión formada se enfría a 17 °C y se filtra. La torta del filtro se lava con 175 ml de etanol/agua 90/10 (V/V) seguidos por 175 ml de agua. El producto húmedo, 214,5 g, correspondiente a 192 g de N-(4-nitrofenoxi)acetimidato de etilo seco, se aísla. Rendimiento del 98,5 %.

Ejemplo 2

N-(4-nitrofenoxi) acetimidato de etilo



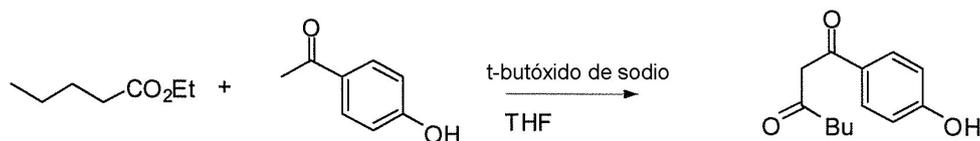
- 35 A una solución de 549 g de N-hidroxi-acetimidato de etilo en 976 g de tolueno se añaden 1267 g de DMF, 39,9 g de Aliquat 336 y 799 g de 4-cloronitrobenceno. La temperatura se ajusta a 30 °C y se añaden 223 g de NaOH sólido en porciones de 25-30 g cada 10-15 minutos. Cuando la adición se ha completado, la temperatura de la camisa se ajusta a 40 °C y la mezcla se agita hasta que la reacción se completa, 3-4 h. La temperatura de la camisa se ajusta a 50 °C y aproximadamente el 80 % del tolueno se evapora a presión reducida. Se añaden 3040 g de agua manteniendo la temperatura a un máximo de 45 °C. La suspensión formada se agita eficazmente y el tolueno residual se evapora a presión reducida. Después de enfriar a 15 °C el producto se filtra y se lava con 1080 g de EtOH/agua 90/10 (V/V), seguidos por 1080 g de agua. Se obtiene producto húmedo, 1188 g, correspondiente a 1080 g de N-(4-nitrofenoxi)acetimidato de etilo seco. Rendimiento del 95 %.

Ejemplo 3O-(4-Nitrofenil)hidroxilamina

- 5 Se disuelve acetimidato N-(4-nitrofenoxi) de etilo húmedo, 781 g (peso seco) en 2100 g de acetonitrilo y la temperatura se ajusta a aproximadamente 25 °C. Se añaden 515 g de ácido clorhídrico al 37 % a una velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla se agita a 25-30 °C hasta que la reacción se ha completado, aproximadamente 2 h. Después se añaden 2090 g de NaOH (ac) al 12 % a 25-30 °C y la mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos. Se aplica vacío y se evapora aproximadamente el 85 % del acetonitrilo a 100 hPa y una temperatura de camisa de 50 °C (temperatura interna 25-30 °C). Se añade agua, 2090 g, y la suspensión se agita durante 60 minutos. El producto se filtra y se lava con 505 g de agua, seguido por secado al vacío a 40 °C. Se obtiene O-(4-nitrofenil) hidroxilamina, 560 g. Rendimiento del 94 %.

Ejemplo 41-(4-Hidroxifenil)-1,3-heptanodiona

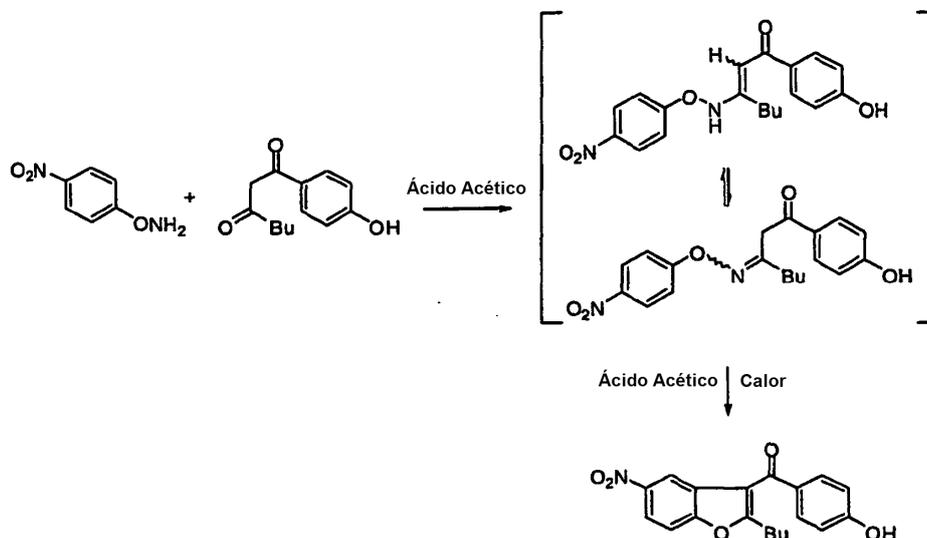
15



20

25

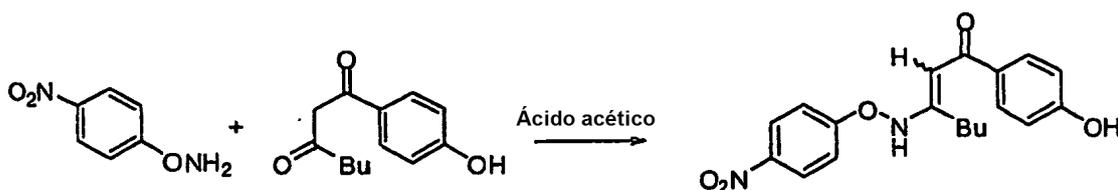
Se suspende terc-butóxido de sodio, 1270 g, en 1390 g de THF y la mezcla se calienta a temperatura de reflujo. Se añaden una solución de 580 g de 4-hidroxiacetofenona y 555 g de valerato de etilo en 1390 g de THF en un periodo de 30 minutos. La solución se agita a temperatura de reflujo hasta que se completa la reacción, aproximadamente 4,5 h, y luego se inactiva mediante la adición de la mezcla de reacción a 1270 g de HCl al 37 %. La mezcla se concentra por destilación de THF a presión reducida y se añaden al residuo 900 g de tolueno. La fase acuosa se separa y la fase de tolueno se lava con 900 g de NaCl acuoso al 10 %. El tolueno se evapora a presión reducida y el aceite residual se diluye con 850 g de ácido acético. La solución se enfría a 8 °C y se añaden lentamente 850 ml de agua. La suspensión formada se agita a 5-8 °C durante 90 minutos y luego se filtra y se lava con 608 g de ácido acético acuoso al 20 %. El secado al vacío a 40 °C proporciona 608 g de 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptanodiona.

Ejemplo 52-Butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

Se disuelve 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptanodiona, 697 g, en 2532 g de ácido acético. Se añade O-(4-nitrofenil)hidroxilamina, 488 g, en porciones a aproximadamente 20 °C. La suspensión formada se diluye con 739 g de ácido acético y la mezcla se calienta a 115 °C y se agita durante 3 h. La solución oscura se enfría y se añaden 1635 g de agua manteniendo la temperatura a 70-80 °C. La temperatura se ajusta a 60 °C y se añaden cristales de siembra. Cuando se ha iniciado la cristalización, la suspensión se enfría a 4 °C, se filtra y se lava con 870 g de ácido acético acuoso al 67 % seguidos por 580 g de agua. El secado a presión reducida a 70 °C proporciona 736 g de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano. Rendimiento del 69 %.

Ejemplo 6

1-(4-Hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima]



Se disuelve 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptanodiona, 1121 g, en 4070 g de ácido acético. Se añade O-(4-nitrofenil)hidroxilamina, 784 g, en porciones manteniendo la temperatura a aproximadamente 20 °C. La suspensión formada se agita durante 3 h, se enfría a 15 °C, se filtra y se lava con 1590 g de ácido acético. Se obtienen 1944 g de torta húmeda correspondientes a 1596 g de 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima] seca. Rendimiento del 88 %.

Ejemplo 7

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



La 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima] húmedo, 1944 g, obtenida en el ejemplo 6 se suspende en 4900 g de ácido acético. La suspensión se calienta a 115 °C y se agita durante 3 h. La solución oscura formada se enfría y se añaden 2630 g de agua manteniendo la temperatura a 70-80 °C. La temperatura se ajusta a 60 °C y se añaden cristales de siembra. Cuando se ha iniciado la cristalización, la suspensión se enfría a 4 °C, se filtra y se lava con 1400 g de ácido acético acuoso al 67 % seguidos por 930 g de agua. El secado a presión reducida a 70 °C proporciona 1182 g de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano. Rendimiento del 78 %.

Ejemplo 8 – Síntesis de dronedarona

La dronedarona se sintetiza usando los procedimientos de síntesis estándar descritos en la técnica anterior (y referidos en el presente documento) que incorporen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo, los procedimientos para los intermedios 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano descritos en el Ejemplo B anterior (ejemplos 1 a 7). La dronedarona puede fabricarse a partir de estos intermedios usando cualquier ruta estándar para la conversión de un grupo nitro (-NO₂) en un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃) (por ejemplo a través de un grupo amino (-NH₂)) y la conversión de un grupo -OH (o -OCH₃) en cualquier grupo oxi-alkilaminoalquilo relevante (por ejemplo, -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂). Además, las sales (tales como sales clorhidrato) de los compuestos relevantes también pueden prepararse. Tales etapas son etapas estándar conocidas por el experto en la técnica, y las etapas pueden realizarse de acuerdo con técnicas descritas en la técnica anterior, como las referencias descritas en el presente documento.

EJEMPLO C

La dronedarona puede ser formularse en una formulación farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos

estándar, por ejemplo, para formar el producto comercializado con la denominación comercial Multaq®.

Por ejemplo, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una sal de la misma (por ejemplo, una sal clorhidrato), cuyo procedimiento se caracteriza porque incluye como etapa de procedimiento un procedimiento tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. La persona experta sabrá que tales formulaciones farmacéuticas comprenderán/consistirán en (por ejemplo, una mezcla de ingrediente activo (es decir, dronedarona o una sal de la misma) y un excipiente, coadyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable).

Además se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal clorhidrato; cuya formulación puede ser Multaq®), cuyo procedimiento comprende poner en asociación la dronedarona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (que puede formarse por un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el presente documento), con (un) excipiente(s), coadyuvante(s), diluyente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

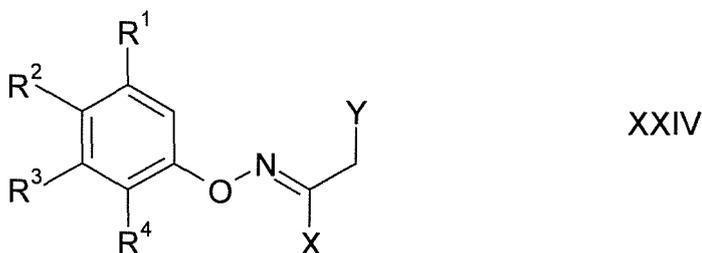
Además se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo una sal clorhidrato) como se describe en la técnica (por ejemplo, en el documento US 5.985.915 (véase el Ejemplo 3), el documento US 2004/0044070 (véanse los Ejemplos 1 a 5), los documentos US 7.323.439, US 2008/0139645 y/o CN 101152154), procedimiento que comprende poner en asociación la dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal clorhidrato), con los otros ingredientes de las formulaciones relevantes. Por ejemplo, el clorhidrato de dronedarona puede ponerse en asociación con: almidón de maíz, talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y lactosa (véase el Ejemplo 3 del documento US 5.985.915); manitol, dihidrogenofosfato de sodio anhidro y, opcionalmente, agua (véase el Ejemplo 5 del documento US 5.985.915); hidroxipropil-β-ciclodextrina, dihidrato de fosfato monosódico y manitol (véase el Ejemplo 1 del documento US 2004/0044070); hidroxipropil-β-ciclodextrina, dihidrogenofosfato de sodio anhidro, manitol y, opcionalmente, agua (véanse los Ejemplos 2 y 3 del documento US 2004/0044070); mezcla de derivados metilados de β-ciclodextrina, manitol y, opcionalmente, agua (véase el Ejemplo 4 del documento US 2004/0044070). Las formulaciones descritas pueden ser formas de comprimidos de uso oral o formas inyectables (por ejemplo, el documento US 2004/0044070 puede describir formas inyectables).

En particular, puede proporcionarse además un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica, que comprende poner en asociación la dronedarona (o una de sus sales; preparada según los procedimientos descritos en el presente documento) con un tensioactivo hidrófilo no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado de poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 407; Synperonic® PE/F127), opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos, por ejemplo como se describe en el documento US 7.323.493. Por ejemplo, puede ponerse clorhidrato de dronedarona en asociación con: metilhidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona, Synperonic® PE/F127 y, opcionalmente, uno cualquiera o más de sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y agua (véase por ejemplo la Tabla A y los Ejemplos 1 a 3 del documento US 7.323.493); almidón modificado de maíz, monohidrato de lactosa, talco, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio (véase, por ejemplo, cápsula de gelatina de US 7.323.493); celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, lactosa anhidra, polivinilpirrolidona, Synperonic® PE/F127 y, opcionalmente, uno o más de macrogol 6000 y estearato de magnesio (véanse los Ejemplos 4 a 6 del documento US 7.323.493); celulosa microcristalina, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, Synperonic® PE/F127, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y monohidrato de lactosa (véanse los Ejemplos 7 y 8 del documento US 7.323.493). La persona experta apreciará que, por ejemplo, en la citada lista de ingredientes, no es necesario que todos los ingredientes estén presentes en la formulación (y por lo tanto, el procedimiento para preparar la formulación puede comprender poner la dronedarona en asociación con solo algunos de los ingredientes mencionados anteriormente). Además, cuando se menciona un ingrediente, la persona experta apreciará que puede ser sustituido con otro ingrediente equivalente o similar que tiene la misma función (por ejemplo, el Synperonic® PE/F127 puede ser sustituido por otro tensioactivo adecuado y la metilhidroxipropilcelulosa y el almidón de maíz pueden ser reemplazados por otro ingrediente, como un agente disgregante o un agente promotor de bioadherencia adecuado, etc.).

Cuando una formulación farmacéutica es referenciada en el presente documento, incluye una formulación en una forma de dosificación apropiada para la ingesta (por ejemplo, en forma de comprimido o en forma inyectable). Por lo tanto, cualquier procedimiento mencionado en el presente documento que se refiera a un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una de sus sales, puede comprender además una conversión apropiada a la forma de dosificación apropiada (y/o envasado adecuado de la forma de dosificación). Por ejemplo el documento US 7.323.493 puede describir el procesado para dar una forma de comprimido adecuada (véanse los Ejemplos 1 a 8), que puede ser una cápsula de gelatina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula XXIV



en la que:

5 Y representa -C(O)-Z;

R^1 , R^3 y R^4 independientemente representan hidrógeno, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x}1}$, $-\text{OR}^{\text{x}2}$, $-\text{SR}^{\text{x}3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{x}4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x}5}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}6})\text{R}^{\text{x}7}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}8})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{x}9}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x}11}$ o $\text{R}^{\text{x}12}$;

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

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

10 Z representa arilo o heteroarilo, estando ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^{\text{a}}$, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{SR}^{\text{a}3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}5}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}6})\text{R}^{\text{a}7}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}8})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}9}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}11}$ y $\text{R}^{\text{a}12}$;

R^{a} representa un grupo oxi-protector, hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ y $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}2})\text{R}^{\text{b}3}$;

15 en la que el grupo oxi-protector es seleccionado del grupo que consiste en grupos trialkilsililo y diarilalkil-sililo, tetrahidropiranilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{t}1}$, alquilo C_{1-6} (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{t}2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{t}3}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{t}4})\text{R}^{\text{t}5}$ y sales metálicas inorgánicas;

$R^{\text{t}1}$ representa alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido;

20 $R^{\text{t}2}$ representa fenilo opcionalmente sustituido;

$R^{\text{t}3}$ representa fenilo opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-6} (por ejemplo C_{1-4});

$R^{\text{t}4}$ y $R^{\text{t}5}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{t}6}$;

$R^{\text{t}6}$ representa alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido

25 $R^{\text{x}1}$, $R^{\text{x}2}$, $R^{\text{x}3}$, $R^{\text{x}6}$, $R^{\text{x}7}$, $R^{\text{x}8}$, $R^{\text{x}9}$, $R^{\text{x}10}$, $R^{\text{a}1}$, $R^{\text{a}3}$, $R^{\text{a}6}$, $R^{\text{a}7}$, $R^{\text{a}8}$, $R^{\text{a}9}$, $R^{\text{a}10}$, $R^{\text{b}1}$, $R^{\text{b}2}$ y $R^{\text{b}3}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

$R^{\text{x}4}$, $R^{\text{x}5}$, $R^{\text{x}11}$, $R^{\text{x}12}$, $R^{\text{a}4}$, $R^{\text{a}5}$, $R^{\text{a}11}$ y $R^{\text{a}12}$ representan independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

y en la que los sustituyentes opcionales de los grupos fenilo son seleccionados de halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$ y/o $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

30 o una sal o un solvato del mismo.

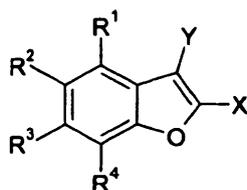
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

R^1 , R^3 y R^4 representan hidrógeno;

X representa n-butilo; y/o;

Z representa fenilo sustituido en la posición para con $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ u $-\text{O}$ -bencilo.

35 3. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



I

en la que R¹, R², R³, R⁴, X e Y son tal como se han definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, procedimiento que comprende la reacción (reordenamiento pericíclico) de un compuesto de fórmula XXIV según la reivindicación 1.

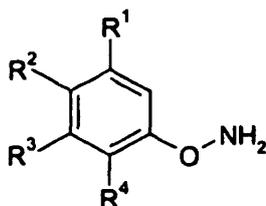
5 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que la reacción se realiza en ausencia de un reactivo de acilación.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en el que la reacción se realiza como un procedimiento en "un solo recipiente".

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la reacción se realiza en presencia de un ácido.

10 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el ácido es un ácido orgánico débil.

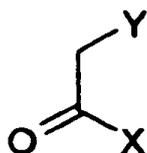
8. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula XXIV según la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

15 o un derivado protegido o una sal del mismo, en la que R¹, R², R³, R⁴ son tal como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula III,



III

en la que Y y X son tal como se han definido en la reivindicación 1.

20 9. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, procedimiento que además comprende la etapa adicional de cristalización del compuesto de fórmula I a partir de una solución.

10. Un procedimiento de preparación de N-{2-(n-butil)-3-[4-(3-dibutilamino-propoxi)-benzoi]-benzofuran-5-il} metano-sulfonamida (dronedarona), o una sal de la misma, procedimiento que está **caracterizado porque** incluye como etapa de procedimiento un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7.

25 11. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una sal de la misma, procedimiento que está **caracterizado porque** incluye como etapa de procedimiento un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7

12. Un procedimiento de preparación de dronedarona, o una sal de la misma, según la reivindicación 10, que comprende:

30 1) un procedimiento de preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7;

2) en el caso de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, conversión del resto 4-metoxi en un resto 4-hidroxi; seguido por, en cualquier orden factible,

3) conversión del grupo nitro (-NO₂) en un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃);

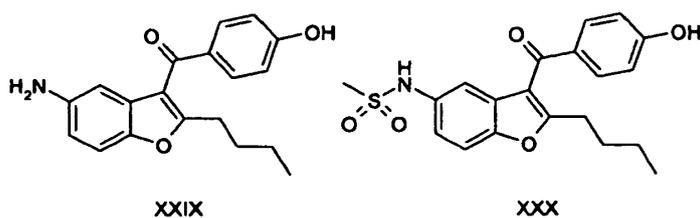
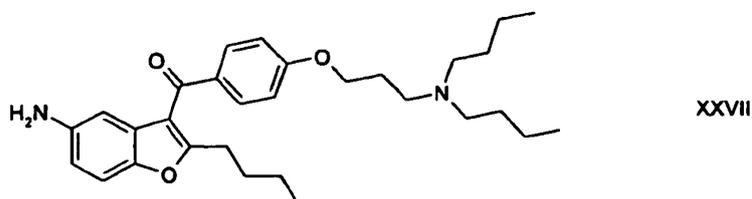
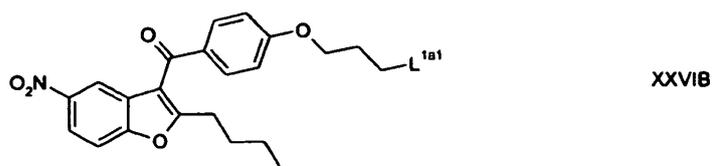
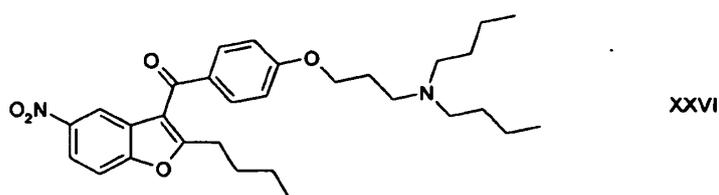
4) conversión del grupo -OH en el grupo -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂; y

5) si es necesario/requerido, conversión de cualquier base libre de dronedarona así formada en una sal.

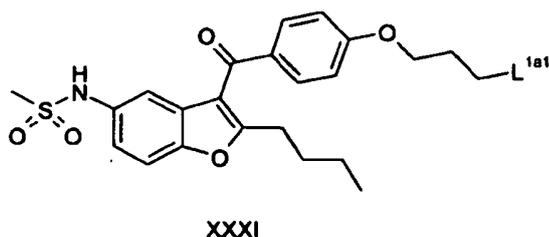
5 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa (1) comprende la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, que viene seguida por la etapa (4), después la etapa (3), después la etapa (5).

14. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una sal de la misma, procedimiento que comprende un procedimiento de preparación de dronedarona, o, una sal de la misma, según la reivindicación 10, 12 o 13, seguido por poner en asociación dronedarona (o una sal de la misma) así formada, con un(os) excipiente(s), coadyuvante(s), diluyente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

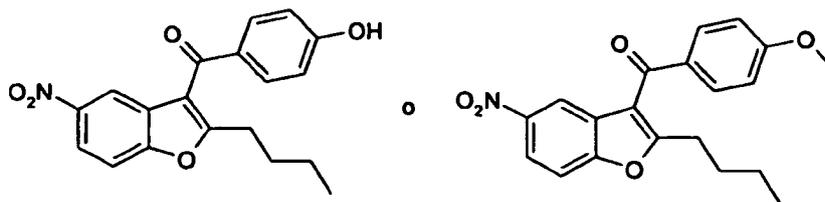
10 15. Un procedimiento de preparación de un intermedio de dronedarona, tal como se define por la fórmula XXVI, XXVIB, XXVII, XXIX, XXX o XXXI,



15



o una sal del mismo, en las que L^{1a1} representa un grupo saliente adecuado, y procedimiento que comprende un procedimiento de preparación de:



según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, seguido por una cualquiera o más de las etapas de procedimiento siguientes:

(i) los descritos en (1), (2), (3) y (4) de la Reivindicación 12;

5 (ii) reacción en presencia de un compuesto de fórmula XXV,



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

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



10 en la que cada L^{1a1} representa independientemente un grupo saliente adecuado;

(iv) conversión del grupo nitro en un grupo $-NH_2$;

(v) mesilación por reacción en presencia de un compuesto de fórmula XXVIII,



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

15