

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 004**

51 Int. Cl.:

C07C 239/20 (2006.01)

C07D 307/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10714460 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2417099**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación de hidroxilaminas y medicamentos**

30 Prioridad:

08.04.2009 US 202813 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HANSSON, LARS O.;
BERGH, ANDERS y
EKLUND, LARS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 004 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

Nuevo procedimiento de preparación de hidroxilaminas y medicamentos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de benzofurano, en el que el procedimiento comprende la preparación de un compuesto intermedio de hidroxilamina aromática. El procedimiento es adecuado para la síntesis de compuestos, por ejemplo, fármacos, por ejemplo, fármacos antiarrítmicos tales como dronedarona (N-{2-(n-butil)-3-[4-(3-dibutilamino-propoxi)-benzoil]-benzofuran-5-il}metanosulfonamida).

10 Dronedarona es un fármaco antiarrítmico de Clase III para la prevención de arritmias cardíacas tales como la fibrilación auricular (FA). La FA es una dolencia caracterizada por un latido cardíaco irregular y se produce cuando las aurículas (las cámaras superiores del corazón) se contraen muy rápidamente. Esto da lugar a que las cámaras inferiores del corazón, los ventrículos, se contraen caóticamente de tal manera que la sangre se bombea ineficazmente al cuerpo, lo que puede conducir a un daño tisular e incluso a la muerte.

Dronedarona se prepara mediante un procedimiento por etapas que implica la síntesis de numerosos compuestos intermedios, incluyendo 2-butil-3-(4-metoxbenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

15 Los 2-butil-3-aroiil-5-nitrobenzofuranos se sintetizan normalmente *mediante* acilación de Friedel-Craft de 2-butil-5-nitrobenzofuranos no sustituidos en 3. Dichas reacciones se describen, por ejemplo, en el documento de patente japonesa JP 2002-371076 y en la solicitud de patente internacional WO 2007/140989. Las reacciones formadoras de benzofurano descritas en estas solicitudes proceden normalmente *mediante* una hidroxilamina aromática (que se prepara a su vez mediante reacción de una hidroxilamina con un fluoruro aromático mediante una reacción aromática de sustitución nucleófila).

20

Además, la solicitud de patente internacional WO 2009/044143 describe también una reacción formadora de benzofurano, que procede mediante una hidroxilamina aromática. En este caso, la hidroxilamina aromática se prepara mediante la reacción de una hidroxilamina aromática con una cetona. Esta hidroxilamina aromática se prepara mediante la desprotección de un derivado protegido correspondiente en presencia de un ácido en un disolvente orgánico (acetonitrilo).

25

La solicitud de patente de los Estados Unidos US 3.686.237 describe la síntesis de una hidroxilamina aromática mediante reacción de un fluoruro aromático con hidroxilamina mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila. No existe divulgación de una hidroxilamina aromática protegida (por ejemplo, un derivado protegido con imino).

30 El artículo de diario de Castellino y col, J. Org. Chem. 1984, 49, 1348-1352 describe la síntesis de varias hidroxilaminas aromáticas (fenoxiaminas) mediante una reacción de intercambio de aminas, que implica un alcohol aromático (por ejemplo, fenol) y una amina adecuada (por ejemplo, 2,4-dinitrofenoxiamina). También describe la reacción de una fenoxiamina mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila de N-hidroxiacetimidato con un haluro aromático, seguido por la desprotección de la fenoxiamida así formada, mediante reacción en presencia de ácido perclórico (HClO₄).

35

Un artículo publicado de Sheradsky y col, Tetrahedron, Vol. 28, pp. 3833-3843 describe la síntesis de varias hidroxilaminas aromáticas, que se puede preparar mediante la reacción de la correspondiente hidroxilamina aromática protegida con *t*-Boc, que se desprotege mediante reacción en presencia de ácido trifluoroacético.

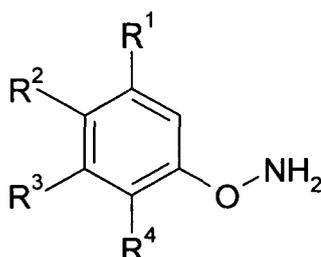
40 Un artículo publicado de Endo y col, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 6393-6397, describe la preparación de hidroxilaminas aromáticas, que transcurre *mediante* la desprotección de una hidroxilamina aromática protegida (por ejemplo, un derivado protegido con acetilo), mediante reacción en presencia de ácido trifluorometanosulfónico en dioxano.

45 Existe necesidad de reacciones alternativas y/o mejoradas para la formación de hidroxilaminas aromáticas, que pueden ser útiles como compuestos intermedios en la síntesis de moléculas más grandes. Son especialmente útiles los procedimientos que son viables a una escala comercial, y son adecuados desde un punto de vista ambiental, ambos de los cuales son importantes.

El listado o la discusión en la presente memoria de un documento publicado aparentemente en una fecha anterior no se deberá tomar necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o del conocimiento general común.

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se describe en el presente documento un procedimiento (que no está comprendido en el alcance de las reivindicaciones) para la preparación de un compuesto de fórmula II,



II

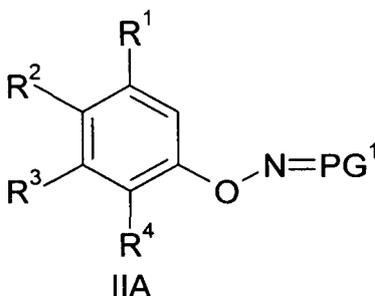
en el que:

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

5 $\text{R}^{\text{x}1}$, $\text{R}^{\text{x}2}$, $\text{R}^{\text{x}3}$, $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}7}$, $\text{R}^{\text{x}8}$, $\text{R}^{\text{x}9}$ y $\text{R}^{\text{x}10}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

cuyo procedimiento comprende la desprotección de compuesto de fórmula IIA,



IIA

10

en el que:

PG^1 representa un grupo protector de imino;

y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente,

15

caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un haluro de hidrógeno, ácido fosfórico o ácido sulfúrico y un sistema disolvente que comprende al menos un 15 % en peso de agua, cuyo procedimiento de denomina a partir de ahora en el presente documento como "el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II".

20

Salvo que se especifique otra cosa, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II se puede llevar a cabo usando sales, solvatos o derivados protegidos, produciendo de esta manera compuestos que se pueden producir o no en la forma (por ejemplo, correspondiente) de sal o de solvato, o un derivado protegido del mismo. Sin embargo, el compuesto de fórmula II que se produce mediante el procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula II incluye obligatoriamente un grupo $-\text{ONH}_2$ no protegido, ya que el procedimiento implica una desprotección.

25

Los compuestos utilizados, o producidos, mediante los procedimientos descritos en el presente documento (es decir, los que implican el procedimiento de la invención o el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II) pueden mostrar tautomería. El procedimiento de la invención y el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II abarca, por tanto, el uso o la producción de dichos compuestos en cualquiera de sus formas tautoméricas, o en mezclas de cualquiera de dichas formas.

30

De manera similar, los compuestos utilizados o producidos mediante los procedimientos descritos en el presente documento (es decir, los implicados en el procedimiento de la invención o el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II) puede incluir también uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto puede existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros, y pueden mostrar actividad óptica. El procedimiento de la invención y el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II abarca, por tanto, el uso o la producción de dichos compuestos en cualquiera de sus formas ópticas o tautoméricas, o en mezclas de cualquiera de dichas formas.

35

Además, los compuestos utilizados o producidos mediante los procedimientos descritos en el presente documento (por ejemplo, los compuestos de fórmula IIA tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, que puede existir como isómeros cis y trans acerca del doble enlace imino) puede incluir dobles enlaces, y puede existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) para cada doble enlace individual.

5 Salvo que se especifique otra cosa, 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) átomos de carbono, puede ser de cadena ramificada, y/o cíclica. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) átomos de carbono, dichos grupos alquilo pueden ser en parte cíclico/acíclico. Dichos grupos alquilo pueden ser estar también saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) átomos de carbono, estar insaturados.

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 tanto completa como parcialmente aromáticos. Los grupos arilo C₆₋₁₀ que se pueden mencionar incluyen fenilo y naftilo.

10 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.

15 El término "heteroarilo", cuando se usa en el presente documento, incluye grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Dicho grupo heteroarilo puede comprender uno, dos o tres anillos, de los que al menos uno es aromático. Los sustituyentes de grupos heteroarilo pueden, cuando sea adecuado, localizarse en cualquier átomo del sistema de anillo que incluye un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser *mediante* cualquier átomo del sistema de anillo incluyendo (cuando sea adecuado) un heteroátomo. Los ejemplos de grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluye piridilo, pirrolilo, quinolinilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, indolilo, pirazinilo, indazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo.

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

25 En el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, se prefiere que en los compuestos de fórmula IIA, PG¹ representa un grupo protector de imino (es decir, un grupo protector del resto amino que da como resultado un grupo funcional imino), tal como =C(R^{q1})OR^{q2} (formando de esta forma un grupo hidroxilamina protegido que es -O-N=C(R^{q1})OR^{q2}), en el que R^{q1} y R^{q2} representan independientemente alquilo C₁₋₆, y más preferiblemente representa alquilo C₁₋₃. Lo más preferentemente, R^{q1} representa metilo y/o R^{q2} representa etilo (formando de esta manera, por ejemplo, un compuesto de fórmula IIA en el que el grupo hidroxilamina protegido es -O-N=C(CH₃)OCH₂CH₃).

30 Cuando se usa en el presente documento (por ejemplo, en el contexto de los grupos protectores), la expresión "arilo opcionalmente sustituido" preferentemente se refiere a "fenilo opcionalmente sustituido", en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan preferentemente entre halo, -NO₂, -OH y/o a -O-alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, un compuesto de fórmula IIA en el que PG¹ es como se ha descrito en el presente documento y es muy preferentemente =C(CH₃)(OCH₂CH₃), se desprotege para formar un compuesto de fórmula II.

35 Los compuestos preferidos de fórmula II que se pueden preparar incluyen aquellos en los que: R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halo, -NO₂, -CN, -C(O)₂R^{x1}, -N(R^{x6})R^{x7} o -N(R^{x10})S(O)₂R^{x11}; R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9} y R^{x10} representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; R^{x4}, R^{x5}, R^{x11} y R^{x12} representan independientemente alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, flúor).

Los compuestos de fórmula II adicionalmente preferidos que se pueden preparar incluyen aquellos en los que:

40 cualesquiera tres de R¹, R², R³ y R⁴ (preferentemente R¹, R³ y R⁴) representa hidrógeno; uno cualquiera de R¹, R², R³ y R⁴ (preferentemente R²) representa un sustituyente seleccionado entre halo, -CN, -C(O)₂R^{x1}, preferentemente, -N(R^{x10})S(O)₂R^{x11} o, más preferentemente, -NO₂ o -N(R^{x6})R^{x7}; R^{x1} representa H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, propilo, tal como isopropilo); R^{x6}, R^{x7} y R^{x10} representan independientemente hidrógeno; R^{x11} representa alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo).

50 Los compuestos de fórmula II adicionalmente preferidos que se pueden preparar incluyen aquellos en los que R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno o -NO₂. Por ejemplo, cualesquiera tres de R¹, R², R³ y R⁴ (preferentemente R¹, R³ y R⁴) representa hidrógeno y/o uno cualquiera de R¹, R², R³ y R⁴ (preferentemente R²) representa -NO₂. De manera más preferida, R¹, R³ y R⁴ representa independientemente hidrógeno; y/o R² representa -NO₂.

Como se ha indicado anteriormente, el ácido empleado en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II puede ser un haluro de hidrógeno, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. La realización más preferida es una en la que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl) y un sistema disolvente (tal como el descrito en el presente documento).

55

Tal como se detalla a partir de ahora en el presente documento, se prefiere que en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, el compuesto de fórmula IIA se añade a la mezcla de haluro de hidrógeno, ácido fosfórico o ácido sulfúrico (preferentemente haluro de hidrógeno, por ejemplo, HCl) y el sistema disolvente utilizado. Sin embargo, en dicho caso, la totalidad del sistema disolvente utilizado en el procedimiento de la reacción no se debe mezclar con el ácido. Por ejemplo, parte del sistema disolvente se puede mezclar con el compuesto de fórmula IIA (que puede ayudar su adición a la reacción, por ejemplo). Además, cuando el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción, entonces, dicho disolvente se puede mezclar con el ácido, pero preferentemente se mezcla con el compuesto de la fórmula IIA (para ayudar en la disolución). Sin embargo, al menos un 20 % (por ejemplo, al menos 30 %) del agua presente en el sistema disolvente preferentemente se mezcla en primer lugar con el ácido que se utiliza (por ejemplo, el haluro de hidrógeno; que puede existir como haluro de hidrógeno en agua, como se describe a partir de ahora en el presente documento). Preferentemente, al menos un 50 % (por ejemplo, al menos un 60 %, tal como al menos un 75 %) de agua que está presente en el sistema disolvente en primer lugar en premezcla (al que se añade el compuesto de fórmula IIA, que puede estar él mismo presente en el disolvente).

Inesperadamente, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II procede en presencia de un sistema disolvente en el que hay presente una cantidad reducida de disolvente orgánico (hasta una cantidad poco importante de disolvente orgánico) tal como se describe en el presente documento, mientras que se esperaría que el procedimiento requiriera la presencia de un disolvente orgánico para ayudar en la disolución del compuesto de fórmula IIA que se va a desproteger. Sorprendentemente, sin embargo, la reacción se produce en presencia de una cantidad reducida de disolvente orgánico.

De manera ventajosa, el orden de adición de los reactivos (es decir, la adición del compuesto de fórmula IIA a la mezcla de sistema disolvente y ácido) anteriormente mencionada tiene la ventaja adicional de que la mezcla de reactivos implicados en el procedimiento de reacción es una que se manipula más fácilmente, por ejemplo, la mezcla puede ser una solución (o al menos sustancialmente en solución) o una mezcla sustancialmente homogénea que se puede agitar con facilidad. Esto es claramente ventajoso desde un punto de vista práctico, ya que permite que la reacción transcurra más fácilmente (ya que existe más interacción entre las moléculas de reactivos, en oposición al caso en que la mezcla de reacción es, por ejemplo, más espesa o una suspensión). De este modo, este orden de adición puede permitir que la reacción transcurra con un rendimiento mayor.

La cantidad total de disolvente utilizado en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II deberá ser suficiente para que la reacción transcurra (por ejemplo, a una velocidad predeterminada, para maximizar el rendimiento o minimizar el tiempo de reacción).

De este modo, se puede utilizar cualquier cantidad adecuada de disolvente. Preferentemente, sin embargo, la cantidad de disolvente utilizada en el procedimiento de la invención es de al menos 1 %, por ejemplo, al menos 10 % en peso del compuesto de fórmula IIA (por ejemplo, al menos un 25 %, preferentemente, al menos un 50 % en peso y especialmente al menos un 100 % en peso) y/o al menos un 5 % en peso del ácido (por ejemplo, al menos un 25 %, preferentemente, al menos un 50 % en peso y especialmente al menos un 100 % en peso) utilizado. Como alternativa, (y especialmente cuando el sistema disolvente comprende predominantemente agua, por ejemplo, exclusivamente agua), la cantidad total de disolvente presente es una cantidad que es al menos un equivalente molar, en comparación con el compuesto de fórmula IIA. Preferentemente, existen al menos tres equivalentes molares de disolvente presentes en el sistema disolvente del procedimiento de la invención, por ejemplo, al menos cinco equivalentes molares. El volumen/cantidad real de disolvente utilizado se puede variar, dependiendo de los requisitos de velocidad de reacción o rendimiento.

Puede existir un límite superior de la cantidad de disolvente necesario en el procedimiento. Sin embargo, este se puede determinar de una forma práctica de manera que la mezcla de reacción no esté demasiado diluida (por ejemplo, que la velocidad de reacción sea demasiado lenta) o la cantidad sea tan elevada que se produzcan demasiados residuos.

Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo en presencia de un sistema disolvente que comprende al menos un 15 % de agua (en peso). Preferentemente, el sistema disolvente comprende al menos un 25 % en peso de agua, por ejemplo, al menos un 50 % en peso de agua. Más preferentemente, el sistema disolvente comprende al menos un 70 % (por ejemplo, un 80 %) de agua y, de manera más preferida, al menos un 90 % en peso de agua. De manera más preferida, el sistema disolvente comprende al menos un 95 % (en peso) de agua y consiste en agua (por ejemplo, el sistema disolvente consiste predominantemente de agua (preferentemente, consiste exclusivamente de agua), por ejemplo, en o cerca del 100 % en peso del sistema disolvente comprende agua). De este modo, de manera más preferida, el sistema disolvente consiste de agua.

Siempre que comprenda al menos un 15 % de agua (en peso), el sistema disolvente puede también comprender un disolvente orgánico, por ejemplo, un disolvente polar, tal como un disolvente polar prótico, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, un alcohol C₁₋₆, tal como etanol o, preferentemente, metanol), o, más preferentemente, un disolvente polar aprótico tal como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano o, de manera más preferida, acetonitrilo. También se pueden utilizar mezclas de los disolventes anteriormente mencionados.

En el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, el sistema disolvente comprende menos de un 85 % en peso de un disolvente orgánico, y preferentemente, menos de un 50 % en peso de un disolvente orgánico. Más preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de menos de un 30 % (por ejemplo, menos de un 20 %, tal como menos de un 10 %) en peso de un disolvente orgánico. De manera más preferida, se puede emplear menos de un 5 % en peso de un disolvente orgánico en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, por ejemplo, los procedimientos realizados en ausencia de un disolvente orgánico (es decir, en una cantidad por peso inferior al 1 % de disolvente orgánico, es decir, una cantidad insignificante).

El procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II es especialmente ventajoso ya que puede reducir (o eliminar) el uso de un disolvente orgánico en el procedimiento. Esto tiene varias ventajas, entre las que se incluyen los beneficios ambientales asociados, así como beneficios prácticos, tal como la facilidad de separación del producto y la reducción (o completa evitación) de la eliminación del disolvente orgánico utilizado en el procedimiento. Además, la reducción (o eliminación) de disolvente orgánico también puede ser una ventaja económica (dado que, por ejemplo, el acetonitrilo puede ser caro).

Los beneficios ambientales incluyen la reducción de cualquier subproducto tóxico (por ejemplo, nitrofenol) que se puede formar como consecuencia de utilizar un disolvente orgánico. Mediante la reducción (o eliminación) del uso de un disolvente orgánico, de manera sorprendente, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II sigue transcurriendo de una forma eficaz, que está unido a las ventajas de reducción (o eliminación) del disolvente orgánico. Además, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II puede ir acompañado de la correspondiente reducción en la cantidad de subproductos (especialmente, de los subproductos tóxicos), que puede estar vinculada a la correspondiente reducción en la cantidad de disolvente orgánico utilizado en el procedimiento.

En otro aspecto, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo como se describe en el presente documento, pero en el que el sistema disolvente es uno en el que el agua está presente en una relación molar (comparada con el resto de disolventes del sistema disolvente) mayor de 1:3, por ejemplo, la relación molar de agua:otro disolvente (en el que el otro disolvente puede ser un disolvente orgánico, tal como un alcohol o, preferentemente, acetonitrilo) es al menos 1:2, por ejemplo al menos 1:1, preferentemente 2:1. Más preferentemente, la relación molar de agua:otro disolvente es al menos 5:1, por ejemplo, al menos de 10:1, y lo más preferentemente, la relación molar es mayor de 50:1 (por ejemplo, el sistema disolvente comprende predominantemente, o exclusivamente, agua, tal como se ha definido en el presente documento).

El haluro de hidrógeno utilizado en el procedimiento de la invención puede ser HBr, HI, pero es preferentemente HCl.

Preferentemente, en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, el ácido (por ejemplo, el haluro de hidrógeno), que puede estar en presencia de un disolvente (por ejemplo, agua), se mezcla/hace reaccionar con el compuesto de fórmula IIA (que puede ser opcionalmente una mezcla del compuesto de fórmula IIA y el sistema disolvente, tal como se define en el presente documento, por ejemplo, agua). Como se ha definido en el presente documento, se prefiere que el compuesto de fórmula IIA se añada al ácido (por ejemplo, haluro de hidrógeno), opcionalmente en presencia de disolvente (por ejemplo, agua). Preferentemente, se utiliza al menos un equivalente molar del haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl), por ejemplo, al menos, 2 equivalentes (preferentemente al menos 3 equivalentes, por ejemplo, al menos 4 equivalentes tal como 5 equivalentes).

Preferentemente, el ácido (por ejemplo, el haluro de hidrógeno, tal como HCl) utilizado en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II se emplea (por ejemplo, en forma de haluro de hidrógeno) en un disolvente. Preferentemente, por tanto, el ácido (por ejemplo, el haluro de hidrógeno) se utiliza como reactivo en solución acuosa. Se puede emplear en cualquier concentración en peso adecuada (siempre se utilice una cantidad molar suficiente). Sin embargo, preferentemente, se emplea en forma de solución (por ejemplo, una solución acuosa) que contiene al menos un 10 % (por ejemplo, al menos un 20 %, por ejemplo, al menos un 30 %, tal como un 37 %) de ácido (por ejemplo, un haluro de hidrógeno) en peso. De manera ventajosa, las concentraciones preferidas de ácido (por ejemplo, haluro de hidrógeno) pueden conducir a *inter alia* procedimientos de reacción que tienen una mejor velocidad de reacción, que son más eficaces y/o llevar a un mayor rendimiento.

Se ha indicado en el presente documento que el ácido, por ejemplo, el hidrógeno de hidrógeno (que se puede emplear como haluro de hidrógeno en solución acuosa), se hace reaccionar/se mezcla con el compuesto de fórmula IIA. Como se ha definido en el presente documento, preferentemente, el compuesto de fórmula IIA se añade al ácido (por ejemplo haluro de hidrógeno), ambos de los cuales pueden estar presentes en un disolvente tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, el haluro de hidrógeno está preferentemente presente en una solución acuosa). Esta adición se lleva a cabo preferentemente en porciones durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IIA se puede añadir a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la reacción (el procedimiento de la invención) en un nivel determinado, por ejemplo cercano a la temperatura ambiente (por ejemplo, o tan cerca como sea posible de la temperatura ambiente). Preferentemente, la temperatura se mantiene por debajo de 50 °C (por ejemplo, entre la temperatura ambiente y 50 °C), tal como por debajo de 40 °C, por ejemplo, por debajo de 35 °C. Lo más preferentemente, la temperatura se mantiene entre la temperatura ambiente (25 °C) y 32 °C. El procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II también se puede llevar a cabo por debajo de la temperatura ambiente, pero se lleva a cabo preferentemente por encima de 0 °C, y se lleva a cabo de forma más conveniente a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula IIA se puede añadir al ácido (por ejemplo, haluro de ácido) en forma de una mezcla en el sistema disolvente utilizado en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II. Por ejemplo, se puede emplear como una mezcla del compuesto de fórmula IIA en agua (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente en el presente documento). La adición en porciones del compuesto de fórmula IIA al ácido, por ejemplo, haluro de hidrógeno, (o solución acuosa del mismo) en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo de la forma más preferida añadiendo 1 mol del compuesto de fórmula IIA durante un periodo de 1 hora (por ejemplo, 0,8 moles durante un periodo de 50 minutos). Sin embargo, no es obligatorio que la adición sea en porciones, es decir, la adición puede ser sustancialmente como "cantidad total". Cuando la adición es en porciones, entonces 1 mol de compuesto de fórmula IIA se puede añadir al ácido (por ejemplo, haluro de hidrógeno) durante un periodo de tiempo entre diez minutos y dos horas (y es lo más preferible durante un periodo preferido de 1 hora, como se ha indicado anteriormente). La adición en porciones se puede llevar a cabo como un procedimiento de adición continua durante el periodo de tiempo necesario, por ejemplo, la adición puede ser *mediante* la adición continua de un compuesto de fórmula IIA (en, por ejemplo, un disolvente acuoso), mediante una bomba de jeringa, que se puede configurar para realizar la adición a la tasa relevante necesaria. La adición en porciones también se puede realizar en intervalos predeterminados (es decir, una adición no continua).

Si el número de moles del compuesto de fórmula IIA en el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II aumenta o disminuye, entonces el periodo de tiempo durante el que se produce la adición se puede aumentar o disminuir de acuerdo con ello (por ejemplo, si se utilizan dos moles, entonces el tiempo de adición se puede doblar). Sin embargo, el experto en la técnica apreciará que otros factores pueden afectar el periodo de adición necesario (por ejemplo, concentración de los reactivos en el disolvente y/o la temperatura; concentraciones más elevadas y temperaturas más bajas pueden reducir el periodo de adición).

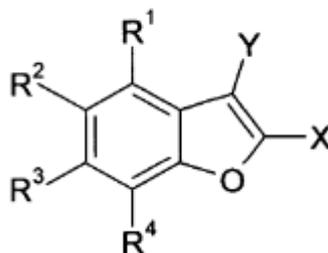
Una vez que se ha realizado la etapa de desprotección del procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, entonces el medio ácido de la mezcla de reacción se debe neutralizar. A medida que el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo en presencia de un ácido (por ejemplo, un haluro de hidrógeno, preferentemente, HCl), entonces el producto de fórmula II así formado puede existir en forma de una sal de ácido (por ejemplo, un haluro de ácido) de un compuesto de fórmula II.

En el contexto de la presente invención, una sal de ácido (por ejemplo, un haluro de hidrógeno) de un compuesto de fórmula II se refiere a un compuesto formado mediante asociación entre un compuesto de fórmula II y el ácido, tal como haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl). La asociación entre estos dos restos puede ser cualquier tipo de asociación fisicoquímica (es decir, interacción o unión) entre los restos respectivos, por ejemplo una asociación iónica (en todo o en parte), para formar de esta manera una sal, o uno o más tipos de asociación adicionales (en todo o en parte), tal como una asociación covalente (incluyendo covalente polar y covalente coordinado), una asociación metálica, u otro tipo de asociación electrostática, tal como un dipolo permanente a una interacción de dipolo permanente, puentes de hidrógeno, enlaces de van der Waals, y/o una interacción catión- π . Sin embargo, preferentemente, la asociación es al menos parcialmente iónica, formando de esta manera una sal.

Cualquier sal de ácido (por ejemplo, haluro de hidrógeno) del compuesto de fórmula II formada mediante el procedimiento de un compuesto de fórmula II se debe neutralizar en condiciones normalizadas. Por ejemplo, en presencia de una base adecuada, para una base de tipo metal alcalino, tal como un hidróxido de metal alcalino (preferentemente hidróxido de sodio). Por ejemplo, la base (por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio), puede estar entre 10 y 50 % p/p, por ejemplo entre 15 y 40 % p/p, por ejemplo 33 % p/p). Preferentemente, la base se añade a la mezcla de los productos del procedimiento de la invención a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la mezcla en un determinado nivel (tal como por debajo de 50 °C), por ejemplo, se mantiene al mismo nivel de forma que la temperatura se mantenga durante el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, es decir, la temperatura se mantiene de forma más preferible entre temperatura ambiente (25 °C) y 32 °C.

Dicha etapa de neutralización, que está abarcada por el alcance del procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II, produce ventajosamente la base libre del compuesto de fórmula II, que puede separarse por precipitación del sistema disolvente (que puede comprender el sistema disolvente utilizado en el procedimiento de la invención, por ejemplo, agua, y/o cualquier disolvente adicional utilizado en la etapa de neutralización descrita en el presente documento, por ejemplo, agua). De este modo, la base libre del compuesto de fórmula II formada de esta manera se puede aislar por técnicas convencionales, por ejemplo, filtración.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente 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;

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

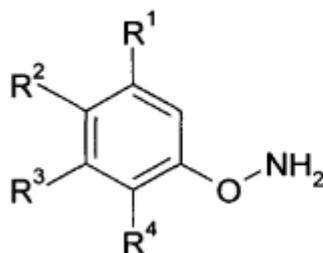
Z representa arilo o heteroarilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR^a$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)_2R^{a1}$, $-SR^{a3}$, $-S(O)R^{a4}$, $-S(O)_2R^{a5}$, $-N(R^{a6})R^{a7}$, $-N(R^{a8})C(O)R^{a9}$, $-N(R^{a10})S(O)_2R^{a11}$ y R^{a12}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

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

10 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 en el que el procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula II, preparado mediante el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II definido anteriormente en el presente documento,



II

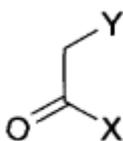
en el que:

20 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente 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} ;

R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} y R^{x10} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

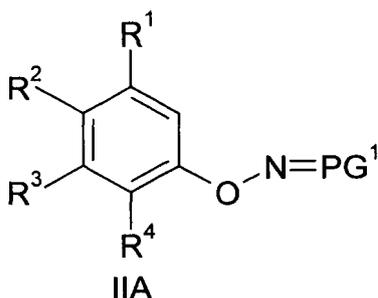
25 con un compuesto de fórmula III,



III

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

y en la que el procedimiento comprende además la preparación del compuesto de fórmula II mediante un procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula IIA,



en el que:

PG¹ representa un grupo protector de imino;

5 y R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, caracterizado porque la desprotección de un compuesto de fórmula IIA se lleva a cabo en presencia de un haluro de hidrógeno, ácido fosfórico o ácido sulfúrico y un sistema disolvente que comprende al menos un 25 % en peso de agua.

Este procedimiento se ha denominado con anterioridad y en lo sucesivo como el "procedimiento de la invención".

En una realización adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero caracterizado porque:

10 Y representa -C(O)Z, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II preparado mediante el procedimiento de la invención como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero en la que Y representa -C(O)Z;

la reacción se lleva a cabo como procedimiento en "un único recipiente";

15 R² representa -NO₂, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II preparado mediante el procedimiento como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero en la que R² representa -NO₂, con un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente en el presente documento; o el procedimiento se lleva a cabo en la ausencia de un agente acilante (por ejemplo, cuando el procedimiento de la invención procede *mediante* un compuesto intermedio de fórmula XXIV (como se define posteriormente en el
20 presente documento), entonces, dicho compuesto intermedio no se hace reaccionar en primer lugar en presencia de un reactivo acilante (como anhídrido trifluoroacético o triflato de trifluoroacetilo) para formar un compuesto intermedio *N*-acilado para promover la ciclación pericíclica para formar el compuesto de fórmula I).

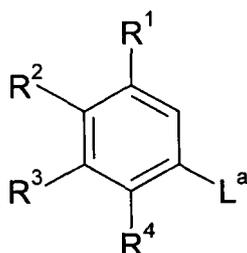
Las realizaciones anteriormente mencionadas de la invención también se denominan en el presente documento como el "procedimiento de la invención".

25 También se describe en el presente documento un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento en el que Y = H.

Se define en el presente documento que R^a puede representar un grupo protector de oxi. Los grupos protectores de oxi que se pueden mencionar incluyen los grupos triarilquilsililo y diarilalquilsililo (por ejemplo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, -C(O)R^{t1}, alquilo C₁₋₆ (cuyo grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo opcionalmente sustituido, formando así un grupo alquilarilo), -S(O)₂R^{t2}, -C(O)OR^{t3} y -C(O)N(R^{t4})R^{t5}, en el que R^{t1}, R^{t2}, R^{t3}, R^{t4} y R^{t5}, así como sustituyentes opcionales preferidos en cualquiera de los grupos arilo relevantes, son como se ha definido anteriormente en el presente documento. El técnico experto apreciará que, en los compuestos de fórmula I, cuando R^a representa alquilo C₁₋₆, algunos de estos grupos se pueden considerar como grupos protectores (por ejemplo, grupos alílicos). Otros grupos protectores de oxi incluyen sales, por ejemplo, una sal de metal inorgánico, tal como una sal de un metal del grupo II o, preferentemente, del grupo I (por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, formando de esta forma un resto -O⁻Na⁺ o -O⁻K⁺).

Los grupos protectores de oxi más preferidos incluyen grupos -C(O)R^{t1}, preferentemente en los que R^{t1} representa un grupo alquilo C₁₋₆, formando así grupos alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metilcarbonilo y etilcarbonilo), y grupos alquilarilo (por ejemplo, bencilos opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente en el presente documento). Es lo más preferido que, cuando R^a representa un grupo protector de oxi, entonces represente un grupo alquilarilo, especialmente un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento, pero preferiblemente no está sustituido.

Los compuestos de fórmula IIA (utilizados en el procedimiento de la invención) se pueden preparar mediante
45 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 como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula V,



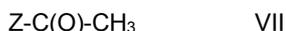
en la que PG^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo, en condiciones normalizadas de una reacción de sustitución aromática. Por ejemplo, la reacción de sustitución aromática se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar (tal como dimetilformamida). En este contexto, otros disolventes apróticos polares que se pueden mencionar incluyen tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dietil éter y dioxano. Sin embargo, se ha descubierto ahora que esta etapa del procedimiento también se puede llevar a cabo en una mezcla de disolventes, de los que solamente uno de los cuales es un disolvente aprótico polar (y el otro es un disolvente no polar). De este modo, en otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento que, en presencia de un disolvente no polar, tal como un disolvente no polar aprótico, dicho disolvente se utiliza además del disolvente aprótico polar como se ha definido anteriormente (y que es preferentemente dimetilformamida). Los disolventes no polares apróticos preferidos incluyen tolueno, pero puede ser cualquier disolvente que se utiliza para extraer los compuestos de fórmula V (por ejemplo, de una mezcla de reacción como se define posteriormente en el presente documento).

Se prefiere que el compuesto de fórmula V esté protegido. Esto se debe, entre otros motivos, a que puede dar lugar a una sustitución aromática nucleófila no selectiva sobre el anillo aromático del compuesto de fórmula IV, es decir, un compuesto en el que el átomo de nitrógeno de la hidroxilamina está unido al anillo aromático (en lugar de al átomo de oxígeno).

De manera ventajosa, en este caso (es decir, el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula IIA), la solución que contiene el compuesto de fórmula V (cualquiera que sea el que se utilice), por ejemplo, una solución obtenida mediante la extracción a partir de una mezcla de reacción (tras la preparación de dicho compuesto de fórmula V), no tiene que concentrarse mediante la evaporación parcial o completa del disolvente (es decir, ventajosamente, no tiene que eliminarse el disolvente). En su lugar, preferentemente se puede añadir un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) directamente a una solución del compuesto de fórmula V sin eliminación completa (y de forma más preferida, sin ningún tipo de eliminación) de ningún disolvente no polar, por ejemplo, que se utilice en la extracción.

30 Los compuestos de fórmula III en los que Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ se pueden preparar mediante:

(i) reacción de un compuesto de fórmula VII,



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



35 en la que L^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo, bromo, cloro o yodo) o, más preferentemente, $-\text{O}$ alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$ o, preferentemente, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), y X es como se ha definido anteriormente en el presente documento, preferentemente en presencia de una base adecuada, tal como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, KH , CaH_2 o, preferentemente, NaH), una base de organolitio (por ejemplo, *n*-, *s*- o *t*-butil litio o, preferentemente, diisopropilamida de litio), otra base de tipo metal alcalino (por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , *t*-BuONa, *t*-BuOK o, preferentemente, CH_3ONa), o mezclas de bases, y (a) disolvente(s) adecuado(s) (tales como tetrahidrofurano (THF), tolueno y/o dimetilformamida; un disolvente aprótico tal como THF es especialmente preferido) en condiciones normalizadas, tales como temperatura ambiente o temperatura elevada, tal como 65°C ;

40 (ii) reacción de un compuesto de fórmula IX,



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



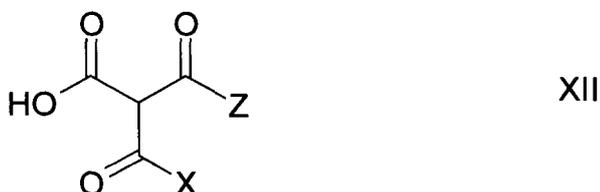
en la que Z y L¹ son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo, en condiciones de reacción típicas como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa de procedimiento (i) anterior);

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



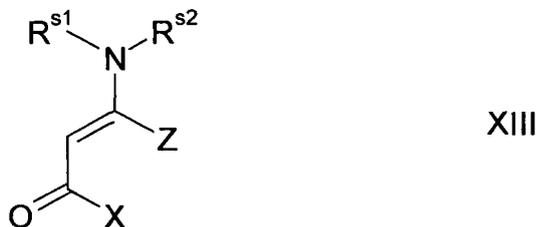
10 en la que Z^a representa arilo o heteroarilo sustituido con -O-C(O)-X (en la que X es como se ha definido anteriormente en el presente documento), con base, por ejemplo, una base y condiciones de reacción típicas como las que se han definido anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa de 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,



- 15 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 como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción de descarboxilación normalizadas conocidos por los expertos en la materia;

- (v) hidrólisis de un compuesto de fórmula XIII,



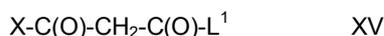
- 20 en la que R^{s1} y R^{s2} representan independientemente hidrógeno, alquil C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o R^{s1} y R^{s2} están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos necesariamente, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 o 6 miembros) (que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, tal como un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno adicional, y cuyo grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo o alquilo C₁₋₆), tal como un anillo de piperidinilo o pirrolidinilo, y X y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento, en condiciones normalizadas, por ejemplo, en la presencia de una solución acuosa de ácido (por ejemplo, una solución acuosa de un haluro de hidrógeno);
- 25

- 30 (vi) para los compuestos de fórmula III en los 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^{as})R^{a7} o, preferentemente, -OR^a, reacción de un compuesto de fórmula XIV,



35 en la que Z es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y que preferente representa 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 y R^a, R^{a3}, R^{as} y R^{a7} son como se han definido anteriormente en el presente documento, con uno cualquiera de:

- (A) un compuesto de fórmula XV,



- 40 o un derivado protegido (por ejemplo, acetal) del mismo, en la que X es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y L¹ es como se ha definido anteriormente en el presente documento 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 como se ha definido anteriormente en el presente documento,

5 en condiciones de reacción normalizadas conocidas por los expertos en la materia, 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 . El experto en la técnica apreciará que, cuando se utiliza un derivado protegido (por ejemplo, un derivado protegido con acetal) de un compuesto de fórmula XV o XVI, el compuesto de fórmula III resultante puede necesitar desprotección en
10 condiciones normalizadas. Los grupos protectores que se pueden utilizar incluyen acetales, que pueden proteger cualquier grupo carbonilo que esté presente. Los derivados de acetal de los compuestos de fórmula XV o XVI que se pueden mencionar incluye los compuestos de fórmula $\text{X-C(OR}^{v1})_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-L}^1$ y $\text{X-C(OR}^{v1})_2\text{-CH}_2\text{-CN}$, en los 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 unidos necesariamente, un anillo de 4 o 7
15 miembros (por ejemplo, de 5 o 6 miembros) (es decir, un acetal cíclico). Dichos grupos protectores de acetal se pueden introducir mediante la reacción de un compuesto de fórmula XV o XVI en presencia de un alcohol adecuado (por ejemplo, de fórmula HO-R^{v1}) o un diol (por ejemplo, de fórmula $\text{HO-R}^{v1}\text{-R}^{v1}\text{-OH}$, en el que los grupos R^{v1} relevantes están unidos entre sí) en el caso de la formación de acetales cíclicos, en las condiciones adecuadas de catálisis ácida o básica. Dichos grupos protectores de acetal se pueden eliminar en condiciones
20 normalizadas, por ejemplo mediante hidrólisis, por ejemplo, en presencia de un ácido;

(vii) reducción de un compuesto de fórmula XVIIA,



o un compuesto de fórmula XVIIB,



25 en la que (en ambos casos) X y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento, en la presencia de una solución acuosa de ácido, en condiciones normalizadas, por ejemplo, reducción mediante hidrogenolisis, que se puede llevar a cabo 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 se puede utilizar como tal en forma de polvo, como su óxido o hidróxido o,
30 preferentemente, en un soporte adecuado, tal como carbón activo en polvo. Normalmente, se utiliza paladio sobre carbón activo (por ejemplo, Pd al 5 % en C). De manera ventajosa, cuando existe otro grupo que requiere reducción para formar el compuesto de fórmula III, entonces, las dos etapas se pueden llevar a cabo en "el mismo recipiente". Por ejemplo, cuando Z representa arilo o heteroarilo sustituido mediante -OR^a en el que R^a representa un grupo protector susceptible de escisión mediante una reacción de hidrólisis, por ejemplo, un grupo protector de bencilo, entonces dicho grupo también se puede escindir mediante dicha reacción de hidrogenolisis para formar un correspondiente grupo -OH al mismo tiempo que el resto isoxazol experimenta hidrogenolisis a la
35 dicetona adecuada (de fórmula III).

De manera ventajosa, los compuestos de fórmula III en el que Y representa -C(O)Z (y Z representa arilo o heteroarilo sustituido con al menos uno (por ejemplo, un) grupo -OH) y X representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente
40 sustituido con uno o más átomos de halo (por ejemplo, flúor) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIA,



en la que Z representa arilo o heteroarilo sustituido con al menos un (por ejemplo, uno) grupo -OH , caracterizado porque el sustituyente -OH del mismo no está protegido, con un compuesto de fórmula VIII,



en el que:

X es como se ha definido anteriormente;

B¹ representa -C=N o, preferentemente, -C(O)L¹;

L¹ es 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), en presencia de base, en la que la base comprende un alcóxido de metal alcalino, cuyo resto alquilo del alcóxido es un grupo alquilo C₃₋₆ ramificado (es decir, equivalentes de dicha base), que también se denomina a partir de ahora en el presente documento como un procedimiento de la invención.

Dicha reacción se caracteriza porque en el compuesto de fórmula VIIA, el sustituyente -OH requerido del grupo arilo o heteroarilo definido por el número entero Z no está protegido. Por este motivo, los inventores indican que este grupo existe como un grupo -OH libre o, en otra realización, en forma de una sal del mismo, tal como un resto de fórmula -O⁻A⁺ en la que A representa un metal alcalino del Grupo I, por ejemplo potasio o, preferentemente sodio, formando así, por ejemplo, un resto -O⁻Na⁺ (sin embargo, el grupo -OH no está unido covalentemente a otro átomo, tal como un átomo de carbono). Preferentemente, por tanto, en el compuesto de fórmula III producido, el correspondiente -OH tampoco está protegido (pero puede existir como -O⁻A⁺ o en la forma de -OH libre; en la práctica, la reacción se detendrá con un protón y, por tanto, cualquier compuesto de fórmula III formado *in situ* en el que exista un -O⁻A⁺ se puede convertir a, y aislarse como, un correspondiente compuesto de fórmula III en el que hay un grupo -OH libre presente). Dicho procedimiento se puede llevar a cabo usando sales, solvatos o derivados protegidos (por ejemplo, en el que se protege el grupo carbonilo, como una imina) de los compuestos de las fórmulas VIIA y VIIIA. De este modo, los compuestos de fórmula III que se pueden producir se pueden producir o no en la forma (por ejemplo, correspondiente) de sal o de solvato, o se puede producir un derivado protegido de los mismos (por ejemplo un grupo carbonilo protegido, tal como una imina). Sin embargo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, el sustituyente -OH requerido unido al grupo arilo o heteroarilo del grupo Z del compuesto de fórmula VIIA puede no estar 'derivatizado', es decir, puede no estar protegido (por ejemplo, estando covalentemente unido *mediante* un átomo de carbono), sino que existe como el grupo -OH libre (o sal del mismo). El experto en la técnica apreciará que cuando se utiliza un compuesto de fórmula VIIIA en el que B¹ representa -C=N, entonces, el producto resultante de fórmula III así formado puede ser necesariamente uno en el que un grupo carbonilo está protegido en forma de imina (por ejemplo, un compuesto de fórmula III que sea X-C(=NH)-CH₂-C(=O)-Z, o se puede formar un derivado, o similar, en el que el resto (=NH) se puede hidrolizar para obtener un compuesto de fórmula III que es X-C(=O)-CH₂-C(=O)-Z. Lo más preferentemente, se utiliza en el procedimiento de la invención un compuesto de fórmula VIIIA en el que B¹ representa -C(O)L¹.

El procedimiento para preparar compuestos de fórmula III, los compuestos preferidos de fórmula III que se pueden producir incluyen aquellos en los que:

X representa alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; pero preferentemente, no sustituido), por ejemplo, alquilo C₄, tal como 1-metilpropilo, o, de manera más preferida, butilo (especialmente *n*-butilo);

Z representa fenilo sustituido con un grupo -OH (o una sal del mismo, por ejemplo un grupo -O⁻Na⁺) en la posición 2, 3 o, preferentemente, en la posición 4;

L¹ representa preferentemente 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); sin embargo, se pueden emplear grupos salientes equivalentes.

En el procedimiento para preparar compuestos de fórmula III mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIA y VIIIA, la reacción se realiza en presencia de un determinado alcóxido de metal alcalino. Preferentemente, el metal alcalino es un metal del Grupo I, tal como potasio o, preferentemente sodio. Se define que el resto alcoxi de la base está ramificado. Preferentemente, la ramificación se produce en la posición α del átomo de carbono que está unido al átomo de oxígeno necesario del grupo alcoxi (y, por tanto, el grupo alquilo C₃₋₆ es secundario o, preferentemente, terciario, con respecto al punto de unión con el átomo de oxígeno). De manera más preferida, el resto alcoxi es un alquilo C₄₋₆ ramificado (por ejemplo, *terc*-butilo). La base más preferida es *terc*-butóxido de sodio. Dichas bases en las que el resto alquilo del alcóxido de metal alcalino está ramificado tienen un pKa más alto (es decir, son bases más fuertes) que las correspondientes bases en las que el resto alquilo no está ramificado, sino que es lineal (las bases correspondientes que tienen un grupo alquilo primario, con respecto al punto de unión con el átomo de oxígeno).

La base utilizada en el procedimiento para preparar compuestos de fórmula III es aquellas que tiene un determinado pKa. De manera similar, otras bases adecuadas que tengan un pKa similar, o superior, también se pueden utilizar en el procedimiento de la invención (dichas bases se denominan en el presente documento como bases equivalentes a la base de alcóxido de metal alcalino obligatoriamente empleada en el mismo). Dichas bases son ventajosas ya que pueden mejorar el rendimiento y la eficacia del procedimiento, por ejemplo, mediante la reducción de reacciones secundarias y, por tanto, subproductos no deseados (por ejemplo, reducción de reacciones de condensación competentes, por ejemplo, autocondensaciones). Cuando el compuesto de fórmula VIIA contiene un grupo -OH libre, este (es decir, la reducción de reacciones secundarias) puede deberse a la desprotonación adjunta de dicho grupo hidroxilo, que forma una sal de metal alcalino (es decir, -O⁻A⁺), que lo convierte en menos reactivo para los grupos carbonilo, disminuyendo de esta manera la posibilidad de autocondensación.

Como se ha definido anteriormente en el presente documento, se utiliza un determinado alcóxido de metal alcalino para preparar compuestos de fórmula III u otra base adecuada (por ejemplo, base equivalente).

5 Otras bases adecuadas que se pueden utilizar incluyen cualquiera de las siguientes: otra base que incluya un metal alcalino (por ejemplo, una base de carbonato, tal como Na_2CO_3 o K_2CO_3 y/o una base de fosfato, tal como K_3PO_4), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, KH, CaH_2 o, preferentemente, NaH), una base de organolitio (por ejemplo, *n*-, *s*- o *t*-butil litio o, preferentemente, diisopropilamida de litio), o mezclas de bases.

10 Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula VIIA contiene un grupo -OH libre, se prefiere que se utilice al menos, o, un equivalente de base (por ejemplo, el alcóxido de metal alcalino necesario) (equivalente a la cantidad molar del compuesto de fórmula VIIA). Sin embargo, como el primer equivalente de base puede desprotonar el grupo -OH libre del compuesto de fórmula VIIA (formando de esta manera el correspondiente compuesto de fórmula VIIA en el que existe un resto $-\text{O}^-\text{A}^+$), entonces se prefiere utilizar como mínimo 1,5 y preferentemente como mínimo, 2 equivalentes de base, si se tiene que maximizar el rendimiento. De manera más preferida, sin embargo, se utilizan como mínimo 2,5, por ejemplo, al menos, o 3 equivalentes de base (por ejemplo, el alcóxido de metal alcalino necesario), para maximizar el rendimiento, ya que el compuesto de fórmula III a formar puede enolizar y, por tanto, puede requerir un equivalente de base adicional. Preferentemente, toda la base utilizada en el procedimiento de la reacción es el alcóxido de metal alcalino necesario, o equivalente del mismo, tal como se ha definido en el presente documento. Sin embargo, se pueden emplear mezclas de bases diferentes, siempre que se utilice al menos un equivalente, por ejemplo, al menos 2 (y preferentemente al menos 3) equivalentes del alcóxido de metal alcalino necesario.

20 Cuando compuesto de fórmula VIIA contiene un resto $-\text{O}^-\text{A}^+$ (en lugar del grupo -OH libre, donde A^+ es un anión metálico del grupo I, preferentemente, Na^+) entonces se puede necesitar menos de un equivalente de base (ya que el resto -OH ya está desprotonado) y, por tanto, la cantidad de base (por ejemplo, el alcóxido de metal alcalino necesario) es preferentemente al menos, o, un equivalente, y preferentemente, al menos 2 equivalentes. Como se ha definido anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula VIIA en el que hay un resto $-\text{O}^-\text{A}^+$ se puede preparar *situ* mediante la reacción con la base de alcóxido de metal alcalino necesaria presente en el procedimiento de la reacción. Sin embargo, dicho compuesto puede formarse con anterioridad, o se puede formar *in situ* mediante reacción con otra base de metal alcalino adecuada primero (seguido de la reacción con el compuesto de fórmula VIIA y la base de alcóxido de metal alcalino necesaria, o equivalente), en cuyo caso, las bases adecuadas incluyen metales alcalinos (tal como sodio, por ejemplo, espirales de sodio) o bases de metal alcalino fuertes tales como hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de potasio o, preferentemente, hidróxido de sodio; en este último caso, se forma un resto $-\text{O}^-\text{Na}^+$).

35 El procedimiento para preparar compuestos de fórmula III se puede llevar a cabo en presencia de (a) disolvente(s) adecuado(s) (tales como tetrahidrofurano (THF), tolueno y/o dimetilformamida; un disolvente aprótico tal como THF es especialmente preferido). Sin embargo, en el caso en el que uno de los reactivos (por ejemplo, compuesto de fórmula VIIA) es un líquido a la temperatura de reacción, entonces la reacción también se puede realizar en ausencia de disolvente (ya que el reactivo, por ejemplo, el compuesto de fórmula VIIA, puede servir como disolvente). Como se ha definido anteriormente en el presente documento, el producto (del compuesto III) formado mediante el procedimiento para preparar compuestos de fórmula (III) puede estar en forma de enolato. De este modo, la reacción de este procedimiento se inactiva preferentemente mediante la adición de una cantidad adecuada (por ejemplo, al menos un equivalente) de una fuente de protones, por ejemplo, un ácido prótico, tal como un haluro de hidrógeno (por ejemplo, HCl) o un ácido orgánico débil (por ejemplo, un ácido carboxílico, como ácido acético). De manera ventajosa, cuando se utiliza un ácido orgánico débil, la inactivación también puede dar como resultado la cristalización/precipitación del producto, por ejemplo, tal como se define a partir de ahora en el presente documento.

45 El procedimiento para preparar compuestos de fórmula III se puede llevar a cabo en presencia de cualquier cantidad de cada uno de los compuestos de las fórmulas VIIA y VIIIA. Sin embargo, preferentemente se lleva a cabo en presencia de compuestos de las fórmulas VIIA y VIIIA que están en una relación molar de 3:2 a 2:3, y lo más preferible, en una relación molar de 1,1:1 a 1:1,1 (por ejemplo, 1:1). El procedimiento (es decir, para preparar compuestos de fórmula III) se puede llevar a cabo en condiciones de reacción normalizadas, tales como temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo, 40 °C), tal como 65 °C, o superior (por ejemplo, entre 40 °C y 85 °C). Preferentemente, dicha reacción se lleva a cabo en ausencia de un aditivo adicional tal como un reactivo de boro (tal como BF_3 o BF_2 , o uno de sus complejos). Además, el compuesto de fórmula III producido no se aísla en forma de complejo, por ejemplo, un quelato de cobre.

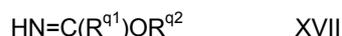
55 También se describe en el presente documento se proporciona un procedimiento (no incluido en el ámbito de la invención) para el aislamiento/purificación de un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero en el que Y representa $-\text{C}(\text{O})\text{Z}$ (y preferentemente, X y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento), donde el procedimiento comprende la cristalización o la precipitación del compuesto, en un sistema disolvente. La cristalización (o precipitación) de los compuestos preparados se puede llevar en cualquier disolvente adecuado (o mezclas de disolventes). Sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que determinados sistemas disolventes son especialmente preferidos. Los sistemas disolventes especialmente preferidos para la cristalización o precipitación del compuesto de fórmula III incluyen un disolvente acuoso y ácidos orgánicos débiles (tal como un ácido carboxílico como se define en el presente documento, por ejemplo, ácido fórmico, propiónico, o preferentemente, ácido acético). El procedimiento de cristalización/precipitación

descrito en el presente documento tiene la ventaja adicional que el compuesto de fórmula III puede estar presente en la mezcla de reacción con otros productos (por ejemplo, material de partida sin reaccionar u otros productos secundarios indeseados), pero esta purificación/aislamiento puede seguir avanzando. Por ejemplo, el compuesto de fórmula III puede estar presente en menos de un 95 % (por ejemplo, menos de un 90 %, tal como menos de, o, 80 %) de la mezcla a cristalizar/precipitar, pero el producto aislado/purificado así formado no contiene dichos productos indeseados (y puede estar presente en un porcentaje mayor, tal como superior al 95 %, por ejemplo, superior al 99 %, tal como cerca, o en el 100 %, del producto formado). De manera más preferida, el sistema disolvente utilizado en el procedimiento de cristalización o precipitación comprende una mezcla de agua y ácido orgánico débil (por ejemplo, ácido acético). Cuando dicha mezcla de disolvente se utiliza en el sistema disolvente, entonces se puede utilizar cualquier proporción, por ejemplo, entre 1:10 y 10:1 de agua:ácido orgánico débil. Sin embargo, preferentemente, la relación está comprendida entre 1:5 y 5:1, por ejemplo, entre 1:3 y 3:1 y, especialmente, 1:1. Preferentemente, el disolvente de cristalización es homogéneo, por ejemplo, los disolventes pueden formar una mezcla azeotrópica. Sin embargo, también se puede emplear un disolvente adecuado como "antidisolvente" (es decir, un disolvente en el que las sales o compuestos de fórmula I sean poco solubles) para ayudar en el procedimiento de cristalización. Las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización dependen de la concentración del compuesto en solución, y del sistema disolvente que se utiliza. Sorprendentemente, se ha descubierto que la cristalización o la precipitación produce una nueva forma física de un compuesto de fórmula III. De este modo, se proporciona un compuesto de fórmula III que se puede obtener mediante la cristalización descrita en el presente documento. También se describe en el presente documento proporcionar un compuesto de fórmula III (no comprendido en el alcance de la invención) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento en el que el tamaño promedio de partícula es de al menos 250 x 150 μm . Preferentemente, el tamaño promedio de partícula es de al menos 300 x 200 μm (por ejemplo, al menos 400 x 300 μm , por ejemplo 500 x 380 μm). Dichos compuestos pueden ser inherentemente más grandes que los descritos en la técnica anterior. "Promedio" cuando se cita en el presente documento, se refiere a la media.

La nueva forma física (con mayor tamaño promedio de partícula) puede llevar a ventajas en lo que respecta a la manipulación del compuesto de fórmula III y/o mejoras en las características del compuesto.

También se describe en el presente documento se proporciona una combinación de los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula III (que comprende la reacción de un compuesto de fórmula VIIA y VIIIA, como se ha definido anteriormente en el presente documento; denominado a partir de ahora en el presente documento procedimiento (i)) seguido por cristalización (o precipitación) como se ha descrito anteriormente en el presente documento (denominado a partir de ahora en el presente documento procedimiento (ii)). Preferentemente, el procedimiento (ii) se realiza directamente después del procedimiento (i), por ejemplo, mediante separación del compuesto de fórmula III (por ejemplo, mediante extracción y eliminación/evaporación del disolvente), seguido por mezclado/puesta en contacto del compuesto de fórmula III con el sistema disolvente del procedimiento de cristalización. Como alternativa, el procedimiento (ii) se puede realizar directamente después del procedimiento (i) y en el mismo recipiente de reacción, por ejemplo, deteniendo el procedimiento (i) en el sistema disolvente necesario para el procedimiento (ii).

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



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

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



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

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



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 como se ha definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción normalizadas, por ejemplo, como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa de procedimiento (i) anterior).

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



5 en la que Z, R^{s1} y R^{s2} son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de reacción típicas como las que se han descrito anteriormente en el presente documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III (etapa de procedimiento (i)), y preferentemente en el cual, cuando se emplea una base, se trata de una base débil, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, *t*-BuONa, *t*-BuOK, preferentemente, CH₃ONa, o sus mezclas.

10 Los compuestos de fórmula XVIIA y XVIIB se pueden preparar mediante la reacción de los correspondientes compuestos de fórmula III en la que Y representa -C(O)-Z con hidroxilamina (o una de sus sales, por ejemplo HCl), en condiciones de reacción de condensación normalizadas. Dicha etapa de procedimiento comienza con compuestos de fórmula III y, por tanto, cuando dicha etapa de procedimiento se toma conjuntamente con la etapa de procedimiento (vii) anterior (con respecto a la preparación de compuestos de fórmula III), entonces, los productos resultantes también son compuestos de fórmula III. Dicha secuencia de etapas, sin embargo, es útil por ejemplo para obtener los compuestos de fórmula III en una forma más pura. Por tanto, estas dos etapas de procedimiento 15 tomadas conjuntamente pueden proporcionar un procedimiento de purificación (tal como la entienden los inventores, de eliminación de las posibles impurezas, de forma que la mayoría de las impurezas, incluyendo reactivos residuales) de los compuestos de fórmula III.

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



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



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

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



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

30 Los compuestos de las fórmulas IV, VII, VIII, IX, X, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX, XXI, XXII y XXIII (y algunos compuestos más, por ejemplo, algunos compuestos de las fórmulas II, III y V), pueden estar comercialmente disponibles, se conocen de la bibliografía o se pueden obtener mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas conocidas, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción adecuados.

35 Cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento se pueden emplear ventajosamente en unión (es decir, en secuencia). Por ejemplo, los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula IIA pueden consistir de, en primer lugar, un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula V tal como se describe en el presente documento (es decir, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula XVII con hidroxilamina, o una sal del mismo), 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 preparado), y después, el compuesto de fórmula IIA se puede utilizar para obtener el compuesto de fórmula II tal como se ha definido anteriormente en el presente documento (es decir, mediante desprotección de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento).

45 Los sustituyentes de los compuestos de fórmula I, II, III, o cualquier compuesto intermedio relevante de dichos compuestos (o solvatos), por ejemplo los sustituyentes definidos por R¹, R², R³, R⁴, o sustituyentes en Z, se pueden modificar una o más veces, antes, después o durante los procedimientos anteriormente descrito por procedimientos que son bien conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones,

halogenaciones, nitraciones, diazotaciones o combinaciones de estos procedimientos. De esta forma, determinados compuestos de fórmula I, II o III se pueden convertir en otros compuestos de fórmula I, II o III respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula IV en donde R^2 representa $-NO_2$ se puede emplear (dicho compuesto puede ser más adecuado para una reacción de sustitución aromática nucleófila de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V) para sintetizar un compuesto de fórmula IIA en donde R^2 es también $-NO_2$. Sin embargo, dicho grupo $-NO_2$ se puede reducir a un grupo amino antes o después del procedimiento de la invención para formar el correspondiente compuesto de fórmula I en donde R^2 representa amino. Es posible que dicho grupo amino no sea adecuado para la reacción de sustitución aromática nucleófila anteriormente mencionada, si se utilizó inicialmente un compuesto de fórmula IV aminosustituido. Del mismo modo, un compuesto de fórmula III en donde Z representa arilo o heteroarilo sustituido con $-NH_2$ se puede utilizar en el procedimiento de la reacción, pero dicho grupo amino se puede convertir en una sal de diazonio, y después posteriormente en, por ejemplo, un grupo $-OH$, antes o después del procedimiento de la reacción.

Se ha indicado en el presente documento que los grupos funcionales específicos pueden estar protegidos. Los expertos en la materia también apreciarán que, en los procedimientos anteriormente descritos, es posible que otros grupos funcionales de compuesto intermedio puedan, o deban, protegerse mediante grupos protectores.

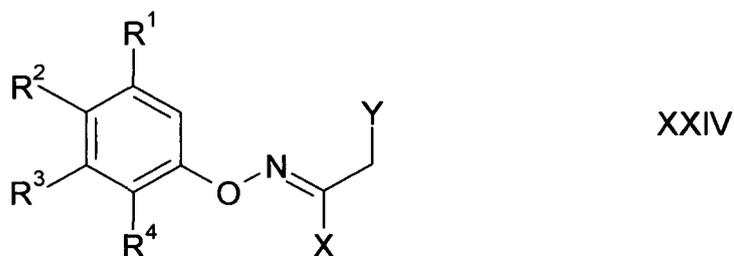
En cualquier caso, los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo (por ejemplo, R^a puede representar un grupo protector de oxígeno). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), grupos tetrahidropiranilo y alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metilcarbonilo y etilcarbonilo). Sin embargo, los grupos protectores de hidroxilo más preferido incluyen grupos alquilarilo, tal como bencilo opcionalmente sustituido.

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

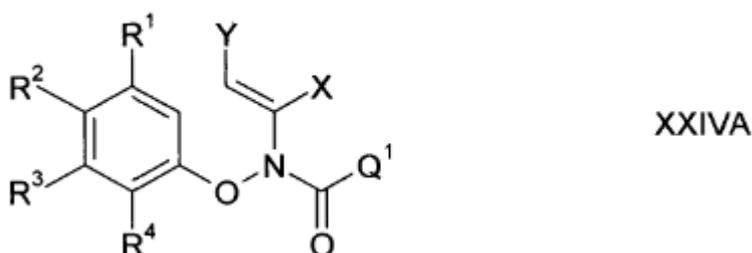
Los grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas de los expertos en la materia, y como se describe a partir de ahora en el presente documento.

El uso de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

El experto en la técnica apreciará que el procedimiento de la invención (para obtener un compuesto de fórmula I) puede transcurrir *mediante* un compuesto intermedio de *O*-fenil oxima, es decir, un compuesto de fórmula XXIV,



en la que de R^1 a R^4 , X e Y son como se han definido anteriormente en el presente documento, dicho compuesto intermedio experimenta después una reordenación pericíclica, que finalmente forma 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 acilante. En este caso, cuando el procedimiento de la invención transcurre *mediante* un compuesto intermedio de fórmula XXIV, entonces el compuesto intermedio de fenil oxima de fórmula XXIV no reacciona en primer lugar con un agente acilante para formar un grupo *N*-acilo en el nitrógeno imino (convirtiéndose el grupo iminofuncional relevante en un grupo funcional enamino), como se representa, por ejemplo, mediante el siguiente compuesto de fórmula XXIVA,



u otro enamino equivalente del mismo (por ejemplo, cuando X representa un grupo alquilo, el doble enlace del resto enamino puede estar adyacente al grupo X), en la que Q^1 representa, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor (formando de esta manera, por ejemplo, un grupo $-CF_3$) y de R^1 a R^4 , X e Y son como se han definido anteriormente en el presente documento.

- 5 En su lugar, la reordenación pericíclica del compuesto de fórmula XXIV se produce en ausencia de un reactivo acilante y por tanto no transcurre *mediante* un compuesto intermedio de fórmula XXIVA. En su lugar, la reordenación pericíclica se lleva a cabo en condiciones de reacción tales como las que se han descrito en el presente documento, por ejemplo, en presencia de ácido, tal como un ácido orgánico débil tal como se describe en el presente documento.
- 10 Dicho compuesto intermedio se puede separar (por ejemplo aislar) en el procedimiento de la invención y/o las condiciones de reacción se pueden modificar posteriormente. Es decir, en una primera etapa de reacción, un compuesto de fórmula II se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula III, 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 compuesto intermedio de fórmula XXIV puede experimentar reacción (es decir, una reacción de reordenamiento pericíclico) para formar el compuesto de fórmula I. De este modo, dicha realización consiste de dos etapas de reacción (por ejemplo, distintas/separadas). En dicha realización, el compuesto intermedio de fórmula XXIV se puede separar (por ejemplo, extraerse, opcionalmente aislado de las posibles impurezas, y eliminados los posibles disolventes) de la mezcla de reacción y/o la etapa de reacción posterior se puede llevar a cabo en condiciones de reacción modificadas (por ejemplo, en presencia de un disolvente diferente, o 'recientemente preparado' y/o en presencia de reactivos adicionales).

20 Sin embargo, de manera ventajosa, cualquier compuesto intermedio formado en el procedimiento de la presente invención (tal como un compuesto intermedio de fórmula XXIV) no tiene necesariamente que separarse y/o las condiciones de reacción no necesitan modificarse para promover la reacción de formación de benzofurano. Esencialmente, por tanto, la reacción se puede llevar a cabo como procedimiento en "un único recipiente". Dicho procedimiento en "un único recipiente" es especialmente preferido en el caso en que los compuestos de fórmula I en donde Y representa H (y/o los compuestos de fórmula I en donde R^2 representa $-NO_2$) son necesarios y/o deseados.

25 De esta manera, en realizaciones particulares de la invención, la reacción se lleva a cabo sin separación (por ejemplo, aislamiento) de cualquier compuesto intermedio. En realizaciones alternativas de la invención, la reacción se lleva a cabo sin modificar las condiciones de reacción.

- 30 Donde se indica que la reacción se realiza sin separación de compuestos intermedios, los inventores indican que cualquier compuesto intermedio que se pueda formar por reacción de los reactivos de partida no se aísla, por ejemplo, en estado purificado (independientemente si el compuesto intermedio sigue estando en presencia de disolvente y/o de materiales residuales de partida u otras impurezas). En este contexto, los inventores han incluido por tanto que cualquier compuesto intermedio no se extraiga de la reacción de los materiales de partida. Donde se indica que no es necesario modificar las condiciones de reacción, los inventores abarcan las reacciones en las que el disolvente no debe cambiarse y/o no deben añadirse más reactivos.

35 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero en la que Y representa $-C(O)Z$, que comprende la reacción, por ejemplo una reacción intramolecular (es decir, un reordenamiento pericíclico), de un compuesto de fórmula XXIV donde Y representa $-C(O)-Z$. Dicha reacción se puede realizar en ausencia de un agente acilante y, por ejemplo, se puede llevar a cabo en las condiciones de reacción descritas en el presente documento.

40 La reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención es una en la que un compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III y se lleva a cabo preferentemente en la 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 cualquier ácido mineral adecuado, o sales adecuadas del mismo (por ejemplo, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o sales de los mismos, tales como hidrogenosulfato de sodio, o, más preferentemente, un haluro de hidrógeno ácido, por ejemplo HBr). También se pueden utilizar 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 emplea un ácido, entonces dicho ácido puede ser un componente de una solución acuosa. Por "ácido orgánico débil", los inventores indican que el ácido orgánico tiene un pK_a (a 25 °C) de 2 a 6 (por ejemplo, de 3 a 5).

45 La reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo agua o un disolvente orgánico tal como tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o, preferentemente un alcohol (tales como metanol o etanol), o mezclas de los mismos (incluyendo sistemas disolventes bifásicos, tal como una mezcla de agua y un disolvente orgánico). Sin embargo, cuando se utiliza un ácido orgánico débil (ya sea como el único componente ácido como un componente de una mezcla de ácidos) en la mezcla de reacción, entonces dicho ácido puede servir a la vez como reactivo y como disolvente. En tal caso, de manera ventajosa, se evita el uso independiente de un disolvente en la mezcla de reacción (aunque, como se ha indicado anteriormente, una mezcla de dicho ácido orgánico y otro disolvente adecuado, como se ha definido anteriormente, se puede utilizar). En particular, los ácidos orgánicos

débiles que tienen un punto de ebullición relativamente bajo pueden servir como el reactivo y el disolvente, por ejemplo, dichos ácidos orgánicos con un punto de ebullición de menos de 150 °C (por ejemplo, ácido fórmico o, más preferentemente, ácido acético). Cuando, por ejemplo, se utiliza un ácido orgánico débil (por ejemplo, que sirve como reactivo y como disolvente), entonces se puede utilizar en solución (por ejemplo, en agua o un disolvente orgánico) o, por ejemplo más preferentemente, se emplea "puro". Por ejemplo, cuando se emplea ácido acético, entonces puede ser ácido acético glacial.

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

En el caso en 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 mayor (de acuerdo con las relaciones molares de los compuestos de las fórmulas II y III en la mezcla de reacción; véase más adelante). Sin embargo, se prefiere que el compuesto de fórmula III se añada al compuesto de fórmula II (es preferible que esto último ya esté en presencia de un disolvente o un ácido orgánico débil que sirve como disolvente), especialmente cuando Y representa H en el compuesto de fórmula III. Sin embargo, especialmente cuando Y representa -C(O)-Z en el compuesto de fórmula III, entonces se prefiere especialmente que el compuesto de fórmula II se añada al compuesto de fórmula III (es preferible que esto último ya esté en presencia de un disolvente o un ácido orgánico débil que sirve como disolvente). Dicho orden de adición puede ayudar en la regioselectividad de la reacción intermolecular inicial (por ejemplo, cuando se utiliza un compuesto de fórmula III en donde Y representa -C(O)Z) y/o, en el caso en que la reacción transcurre mediante un compuesto intermedio de fórmula XXIV, este orden de adición también puede ayudar en la eficacia de la posterior reacción intramolecular que forma el anillo de benzofurano.

La reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención se puede llevar a cabo a cualquier temperatura de reacción adecuada, por ejemplo temperatura ambiente o temperatura elevada. En determinadas realizaciones preferidas de la invención, (por ejemplo, cuando la reacción se produce en presencia de una mezcla de ácido orgánico débil y ácido inorgánico fuerte) la reacción puede realizarse a temperatura ambiente (por ejemplo, durante un periodo de tiempo, tal como 6 horas), o, (por ejemplo, cuando la reacción se produce en presencia de una disolvente ácido orgánico débil) la reacción puede realizarse a temperatura elevada (por ejemplo, superior a 50 °C, tal como entre 60 °C y 80 °C) durante un periodo de tiempo (tal como 3 horas, o, cualquier periodo de tiempo adecuado hasta 25 horas) seguido de, si es necesario, un aumento en la temperatura de reacción (por ejemplo, hasta al menos 80 °C, por ejemplo de 90 °C a 118 °C (por ejemplo, tal como 110 °C, por ejemplo 100 °C)), durante un periodo de tiempo (tal como cualquier periodo de tiempo adecuado de hasta 25 horas, por ejemplo, 22 horas).

La persona experta apreciará que la temperatura solamente puede aumentarse hasta el punto de ebullición del sistema disolvente (que puede incluir un disolvente ácido orgánico débil), por ejemplo, cuando se emplea ácido acético, la temperatura de reacción solamente puede aumentarse hasta 118 °C. De este modo, las condiciones de temperatura preferidas del procedimiento de la invención son especialmente aplicables cuando el procedimiento de la reacción se lleva a cabo en la presencia de ácido acético. Sin embargo, cuando la reacción del procedimiento de formación del benzofurano se lleva a cabo en presencia de otros ácidos orgánicos débiles (o bien de otro disolvente adecuado), tal como ácido fórmico, el experto en la técnica apreciará que las condiciones de temperatura de la reacción preferidas citadas en el presente documento pueden variar, por ejemplo, de acuerdo con los diferentes puntos de ebullición.

La reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención también se puede realizar en condiciones que proporcionan una alternativa a las condiciones de reacción típicas en las que se necesitan y/o desean temperaturas elevadas. Por ejemplo, se pueden emplear condiciones de irradiación de microondas. Por 'condiciones de irradiación de microondas', los inventores incluyen reacciones cuyas condiciones promueven una reacción térmicamente inducida (por ejemplo, a elevada temperatura como se ha descrito anteriormente en el presente documento) y/o en donde dichas condiciones promueven una reacción no inducida térmicamente (es decir, la reacción se induce mediante las microondas). De este modo, dichas condiciones de reacción no van necesariamente acompañadas de un aumento en la temperatura. La persona experta apreciará (y podrá determinar de forma no inventiva) que la longitud del tiempo de reacción se puede alterar (por ejemplo, reducir) cuando se emplean dichas condiciones de reacción.

La reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención se puede llevar a cabo bajo presión, por ejemplo, bajo una presión superior a la de la presión atmosférica normal, por ejemplo, a una presión de hasta 5 o 6 bares (0,5 a 0,6 MPa). De nuevo, la persona experta apreciará (y podrá determinar de forma no inventiva) que la longitud del tiempo de reacción se puede alterar (por ejemplo, reducir adecuadamente) cuando se emplean dichas condiciones de reacción.

La reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención se puede llevar a cabo en presencia de cualquier cantidad de cada uno de los compuestos de las fórmulas VIIA y VIIIA. Sin embargo, preferentemente se lleva a cabo en presencia de compuestos de las fórmulas II y III que están en una relación molar de 3:2 a 2:3, y lo más preferible, en una relación molar de 1,1:1 a 1:1,1 (por ejemplo, 1:1).

Los compuestos preferidos de fórmula I que se pueden preparar mediante el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x}1}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}6})\text{R}^{\text{x}7}$ o $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;
 X representa alquilo C_{1-6} ;
 Z representa heteroarilo o, preferentemente arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ y $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}6})\text{R}^{\text{a}7}$;
 R^{a} representa un grupo protector de oxígeno, hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, C_{1-3}) opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}2})\text{R}^{\text{b}3}$;
 10 $R^{\text{x}1}$, $R^{\text{x}2}$, $R^{\text{x}3}$, $R^{\text{x}6}$, $R^{\text{x}7}$, $R^{\text{x}8}$, $R^{\text{x}9}$, $R^{\text{x}10}$, $R^{\text{a}1}$, $R^{\text{a}3}$, $R^{\text{a}6}$, $R^{\text{a}7}$, $R^{\text{a}8}$, $R^{\text{a}9}$, $R^{\text{a}10}$, $R^{\text{b}1}$, $R^{\text{b}2}$ y $R^{\text{b}3}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} 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_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

15 Otros compuestos preferidos de fórmula I que se pueden preparar mediante 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) representa hidrógeno; uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 (preferentemente R^2) representa un sustituyente seleccionado entre halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x}1}$, preferentemente, $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x}11}$ o, más preferentemente, $-\text{NO}_2$ o $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}6})\text{R}^{\text{x}7}$;
 20 $R^{\text{x}1}$ representa H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, propilo, tal como isopropilo);
 $R^{\text{x}6}$, $R^{\text{x}7}$ y $R^{\text{x}10}$ representan independientemente hidrógeno;
 $R^{\text{x}11}$ representa alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo);
 cuando Z representa fenilo, dicho grupo puede estar no sustituido o preferentemente está sustituido, por ejemplo, mediante uno o dos (por ejemplo, un) sustituyente(s) en la posición *orto* o, preferentemente, en la posición *para*;
 los sustituyentes de los grupos Z (por ejemplo, cuando Z representa fenilo) se seleccionan preferentemente entre
 25 $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$, preferentemente, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}6})\text{R}^{\text{a}7}$, halo (por ejemplo, yodo) y, más preferentemente, $-\text{OR}^{\text{a}}$;
 R^{a} representa un grupo protector de oxígeno, hidrógeno o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, etilo o, preferentemente, propilo o metilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}2})\text{R}^{\text{b}3}$ (formando de esta manera, por ejemplo un grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{\text{b}2})\text{R}^{\text{b}3}$ o, preferentemente, un grupo $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{R}^{\text{b}2})\text{R}^{\text{b}3}$);
 30 $R^{\text{a}1}$ representa H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, C_{1-2}) (por ejemplo, propilo, tal como isopropilo);
 $R^{\text{a}6}$ y $R^{\text{a}7}$ representan independientemente hidrógeno;
 $R^{\text{b}2}$ y $R^{\text{b}3}$ representan independientemente H o, preferentemente, alquilo C_{1-4} (tal como etilo o preferentemente butilo, por ejemplo *n*-butilo).

Otros compuestos preferidos de fórmula I que se pueden preparar mediante el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

- 35 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 entre halo (por ejemplo, yodo) y, preferentemente, $-\text{OR}^{\text{a}}$;
 R^{a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo) o un grupo protector de oxígeno (por ejemplo, bencilo).

40 Los compuestos de fórmula I especialmente preferidos que se pueden preparar mediante el procedimiento de la invención incluyen aquellos en los que:

- R^1 , R^3 y R^4 representa independientemente hidrógeno;
 R^2 representa $-\text{NO}_2$;
 X representa *n*-butilo;
 45 Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$;
 Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *orto*- o, preferentemente, en la posición *para*-) mediante uno o más (por ejemplo, un) sustituyente(s) seleccionado(s) de $-\text{O}$ -bencilo, $-\text{OCH}_3$ o, más preferentemente, $-\text{OH}$.

50 Como se ha indicado anteriormente, se prefiere que los compuestos de fórmula I obtenidos mediante la reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención sean aquellos en los que Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$. Las reacciones para producir dichos compuestos de fórmula I (que implican reacciones de los compuestos de fórmula III en donde Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$) tienen la ventaja adicional de que, cuando se necesitan benzofuranos 3-arilo sustituidos, se evita una etapa de acilación de Friedel-Crafts (desventajosa) en un benzofurano no sustituido en la posición 3. Otras ventajas asociadas con esta realización preferida del procedimiento de la invención son que los compuestos de fórmula I en donde Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ se pueden producir con rendimientos elevados ya que la reacción puede transcurrir de una forma más regioselectiva que las correspondientes reacciones para producir compuestos de fórmula I en donde Y representa H. En esta realización de la invención, a pesar del hecho que el compuesto de fórmula III en donde Y representa $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ contiene dos restos carbonilo, la reacción con el compuesto de fórmula II transcurre de una forma muy regioselectiva, lo que favorece al carbonilo adyacente (o α -) al grupo

definido por X (en la etapa inicial, la reacción de condensación entre el resto hidroxilamino del compuesto de fórmula II y el grupo carbonilo relevante). Sorprendentemente, esta regioselectividad es mayor que 90:10 (por ejemplo, 95:5), y se han obtenido selectividades de 99:1.

5 Como se ha definido anteriormente en el presente documento, se prefiere que los compuestos de fórmula I obtenidos *mediante* el procedimiento de la invención sean aquellos en los que R² representa -NO₂. La formación de los compuestos de fórmula I en los que R² es -NO₂ transcurre normalmente *mediante* una reacción de un grupo clorofenilo con una hidroxí-imina (por ejemplo 2-hexanona oxima), que es la forma convencional de llevar a cabo esta reacción.

10 Además, también se ha indicado anteriormente que los compuestos especialmente preferidos de fórmula I obtenidos *mediante* la reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención son aquellos en los que Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) con -OH. Cuando dichos compuestos de la invención se desean y/o son necesarios (por ejemplo, como un compuesto intermedio para la síntesis de Dronedarona), es especialmente ventajoso que el procedimiento de la invención transcurra mientras el grupo -OH relevante está desprotegido. Por ejemplo, los procedimientos descritos en la técnica anterior (por ejemplo, en los documentos US 5.223.510, US 5.854.282 y WO 2007/140989), que se refiere a la acilación de Friedel-Crafts de benzofuranos no sustituidos en posición 3, todo resultado de la formación de 3-(4-metoxibenzoil)benzofuranos. Dichos compuestos intermedios se pueden emplear en la síntesis de dronedarona, pero el grupo metoxi debe 'desprotegerse', es decir, el grupo metilo se ha de escindir del metil aril éter. Dichas condiciones de escisión también pueden implicar catalizadores de haluro metálico, tal como un catalizador de haluro de un metal del grupo III, tal como BBr₃ y AlCl₃ (que no son ventajosos en la química de procedimientos por los motivos mencionados en el presente documento; por ejemplo, porque se pueden formar subproductos tóxicos, por ejemplo, clorometano, cuando se utiliza AlCl₃). De este modo, dado que cuando se preparan compuesto de fórmula I en donde Z representa fenilo sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) con -OH, se evita dicha escisión del metil aril éter, esta realización de la invención es especialmente preferida. De este modo, existen varios beneficios ambientales asociados con el procedimiento de la invención, y especialmente con respecto a determinadas realizaciones del procedimiento de la invención.

15 En una realización adicionalmente preferida de la invención, en la reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención, un compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III en donde Y representa -C(O)Z, y Z representa un grupo arilo o heteroarilo (preferentemente fenilo) sustituido (por ejemplo, en la posición *para*) mediante un grupo -OR^a, en donde R^a representa un grupo protector de oxi (por ejemplo, bencilo). En esta realización de la invención, el compuesto de fórmula I así formado puede ser un compuesto correspondiente en el que R^a también representa el grupo protector de oxi (por ejemplo, bencilo) o, preferentemente, uno en el que R^a representa hidrógeno (es decir, la desprotección se produce durante el procedimiento de la invención). De este modo, esta realización de la invención puede ser especialmente preferida ya que puede reducir el número de etapas de procedimiento (independientes) en su conjunto que deben llevarse a cabo. En una realización de este tipo, un ácido inorgánico, como se ha definido anteriormente en el presente documento, se puede utilizar además de un ácido orgánico débil como se ha definido anteriormente en el presente documento.

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

25 De manera ventajosa, la reacción del procedimiento de formación de benzofurano de la invención comprende además la etapa adicional de cristalización del compuesto de fórmula I de una solución, en el que el disolvente es preferentemente, un disolvente no halogenado. Dicha cristalización se puede llevar a cabo 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, mediante extracción) del compuesto de fórmula I) o, dicha cristalización se puede realizar una vez que el compuesto de fórmula I se ha separado (por ejemplo, mediante extracción, seguida opcionalmente por la eliminación de disolvente) o se ha aislado.

30 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 está separado y al que se ha añadido un disolvente) se enfría después de la adición del disolvente. De manera conveniente, la mezcla se enfría a entre -5 y 15 °C (por ejemplo, las temperaturas óptimas empleadas están comprendidas entre +5 y 15 °C). Una temperatura de 'cristalización' preferida es -5 °C (menos cinco grados Celsius). La mezcla se puede enfriar usando cualquier medio adecuado, por ejemplo, baños de hielo o sistemas de enfriamiento bien conocidos de los expertos en la técnica que incluyen, por ejemplo, intercambiadores de calor.

35 El disolvente de 'cristalización' también se puede utilizar para lavar el producto cristalizado, dicho disolvente previamente se ha enfriado. Las posibles temperaturas a las que el disolvente se puede enfriar previamente están comprendidas entre -5 °C y 5 °C (o, como alternativa, la temperatura puede estar comprendida entre +5 y 15 °C). Si no se produce enfriamiento previo del disolvente de lavado, el rendimiento puede disminuir. La temperatura más preferida es -5 °C.

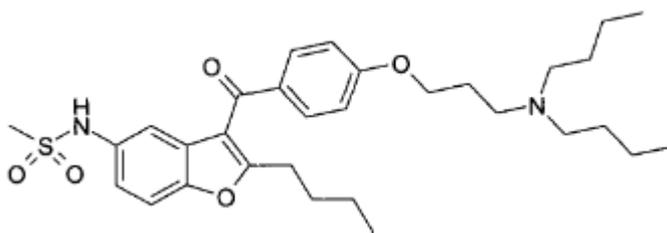
40

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

Deberá apreciarse que el compuesto de fórmula I purificado así formado mediante el procedimiento de la invención también puede incluir materiales diferentes a los anteriormente especificados.

Este producto se puede purificar adicionalmente usando cualquier técnica de separación/purificación o combinación de técnicas adecuada incluyendo cristalización adicional, destilación, separación de fase, adsorción, por ejemplo, usando tamices moleculares y/o carbón activo, y uso de un lavador.

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



(o una sal, por ejemplo, una sal de clorhidrato, de la misma), procedimiento que se caracteriza porque incluye como etapa de procedimiento un procedimiento tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, un procedimiento de preparación del 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano).

De este modo, se proporciona un procedimiento para preparación de la dronedarona, o una de sus sales, que comprende un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, un procedimiento para preparación del 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano) tal como se describe en el presente documento, seguido por, si es necesario/obligatorio:

- 1) si es necesario (es decir, en el caso del 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano), conversión del resto "4-metoxi" en un resto "4-hidroxi" (por ejemplo, mediante escisión del resto metil fenil éter en condiciones normalizadas, tal como mediante el uso de BBr 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 mediante la conversión del grupo nitro en un grupo amino ($-\text{NH}_2$), seguido por reacción con $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}^a$, en donde L^a representa halo, y preferentemente cloro);
- 3) conversión del grupo $-\text{OH}$ en el oxi-alquilaminoalquilo relevante (por ejemplo, el grupo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$);
- 4) si es necesario/obligatorio, conversión de cualquier base libre de dronedarona así formada en una sal (tal como una sal de clorhidrato).

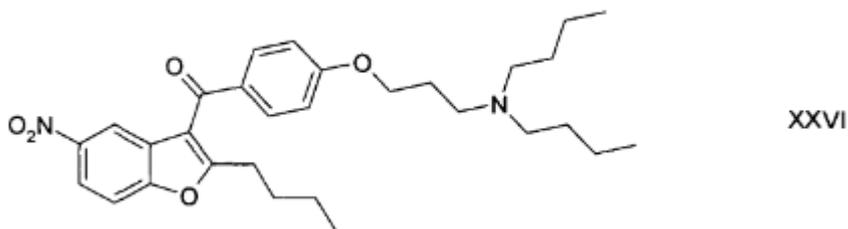
Dichas etapas son etapas convencionales conocidas del experto en la técnica, y las etapas se pueden llevar a cabo de acuerdo con las técnicas descritas en la técnica anterior, tales como las referencias descritas en el presente documento. Por ejemplo, la dronedarona (o sus sales) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I relevantes utilizando cualquier ruta convencional para sintetizar 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, aquellas detalladas en las etapas (2) y (3) anteriores) se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado.

Etapas (3)

Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula I es 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, entonces dicho compuesto se puede hacer reaccionar como se ha detallado en la etapa (3) anterior, reacción que se puede llevar a cabo en presencia de un compuesto de fórmula XXV,



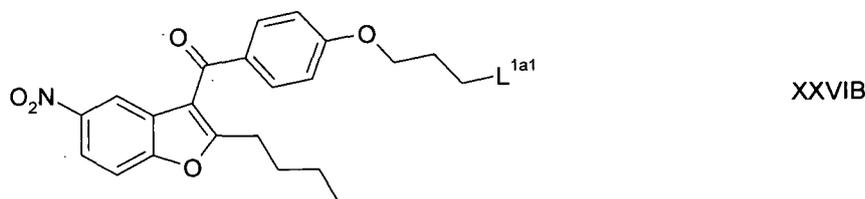
en la que L^{1a1} es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo sulfonato (por ejemplo, un triflato o sulfonato), yodo, bromo o, preferentemente, cloro, en condiciones de reacción de alquilación convencionales, por ejemplo, como las descritas en el documento US 5.223.510 (véase el Ejemplo 1 (e)),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



Como alternativa, la etapa (3) se puede llevar a cabo en dos etapas diferentes, por ejemplo, mediante reacción del 2-butil-3-(4-hidroxi-benzoil)-5-nitrobenzofurano con un compuesto de fórmula XXVIA,



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

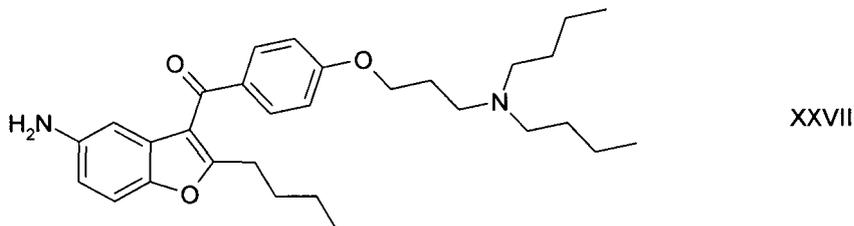


- 10 en la que L^{1a1} es como se ha definido anteriormente en el presente documento (y es preferentemente bromo), compuesto intermedio que a continuación puede reaccionar con $\text{HN}(n\text{-butil})_2$ (di-*n*-butilamina) para formar un compuesto intermedio de dronedarona de fórmula XXVI, por ejemplo, en condiciones de reacción como las descritas en la publicación de patente china con número CN 101153012).

Etapa (2)

El compuesto intermedio de fórmula XXVI se puede hacer reaccionar después como se ha detallado en la etapa (2) anterior, y puede consistir en distintas subetapas:

- 15 (i) reducción del grupo $-\text{NO}_2$ a un grupo $-\text{NH}_2$, en condiciones de reacción normalizadas, por ejemplo tales como las descritas en el documento US 5.223.510 (véase el Ejemplo 1(f)) o en el documento WO 02/48132, por ejemplo, hidrogenación en presencia de H_2 (por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno o hidrógeno naciente, por ejemplo, formiato de amonio) y un catalizador de metal precioso (por ejemplo, PtO_2 o Pd/C), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol), formando de esta manera un compuesto intermedio de fórmula XXVII,
- 20



- (ii) el compuesto intermedio de dronedarona de fórmula XXVII se puede mesilar a continuación mediante reacción con un compuesto de fórmula XXVIII,



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

Etapa 4

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

5 reactivos y disolventes) en comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior. Adicionalmente, existen varias ventajas ambientales del procedimiento de la invención, tal como evitar el uso de disolventes halogenados (por ejemplo, cuando se evita la necesidad de realizar una reacción de Friedel-Crafts o una desprotección de, por ejemplo, un grupo -OCH₃, que puede ser necesario en determinadas etapas realizadas mediante los procedimientos de la técnica anterior, para obtener un grupo -OH).

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia son meros ejemplos ilustrativos de los procedimientos de la invención y de otros procedimientos descritos en el presente documento.

Todo el equipo, reactivos y disolventes utilizados fueron equipo de laboratorio convencional, por ejemplo, material de vidrio, equipos calefactores e instrumentos HPLC.

10 Ejemplo 1

O-4-Nitrofenil hidroxilamina,

15 240 g de acetimidato de etil-N-(4-nitrofenoxi) humedecido en agua, que contiene 181 g, 0,807 moles de producto (estando seco) se añadieron a 397 g de ácido clorhídrico al 37 % (5 eq.) en porciones durante 50 minutos, manteniendo la temperatura a 25-32 °C. El análisis (HPLC) realizado 60 minutos después mostró una conversión del 99,9 %. La suspensión se diluyó con 37 ml de agua y después se neutralizó con 580 g de NaOH al 33 % manteniendo la temperatura por debajo de 33 °C. A continuación, la suspensión se enfrió a 24 °C, se filtró, y la torta del filtro se lavó con 210 ml de agua. El secado da como resultado 124,5 g de O-4-nitrofenil hidroxilamina. Ensayo (RMN) 99,8 %, pureza cromatográfica (HPLC) 99,4 en % de área. Rendimiento 99,9 %

Ejemplo 2

20 Procedimiento A

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

25 (a) 4-Benciloxidetofenona (10 g) y pentanoato de etilo (1,2 equiv.) se disolvieron 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 4 h después mostró una conversión del 97 %. La mezcla de reacción se inactivó por adición de agua (30 ml). Esto fue seguido de acidificación con ácido clorhídrico y extracción con tolueno (40 ml), seguido por cambio del disolvente a MeOH (100 ml). El producto, que cristaliza tras enfriamiento, se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío. Rendimiento, 8,04 g de 1-(4-benciloxifenil)-heptano-1,3-diona.

30 (b) La 1-(4-benciloxifenil)-heptano-1,3-diona (4 g; véase la etapa (a) anterior) se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadió Pd/C (3 %; 80 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la captación de hidrógeno. Tras la filtración del catalizador, se evaporó el disolvente, dejando 2,84 g, 100 %, 1-(4-hidroxifenil)-heptano-1,3-diona.

35 (c) La O-4-nitrofenilhidroxilamina preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 (1,0 g), se suspendió 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 h a 70 °C y a continuación a 100 °C durante 22 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento, 80 % de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

Procedimiento B

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

40 La 1-(4-benciloxifenil)-heptano-1,3-diona (191 mg; véase el Ejemplo 1(a)), se suspendió en 1 ml de HBr/ácido acético y se añadió O-4-nitrofenilhidroxilamina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1), 100 mg. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras inactivar con agua y extracción con EtOAc seguido por evaporación del disolvente, se obtuvo un material bruto que contenía aproximadamente 125 mg del compuesto del título. Rendimiento ca. 59 %.

Procedimiento C

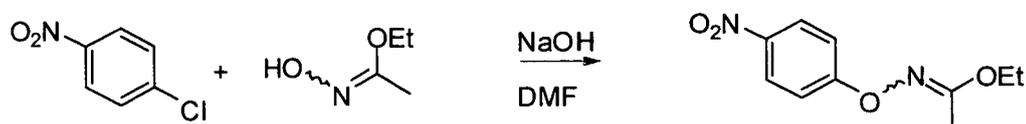
45 2-Butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

O-4-nitrofenilhidroxilamina preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 (100 mg), se suspendió 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 h, y después a 100 °C durante 14 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento, 70 % de 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

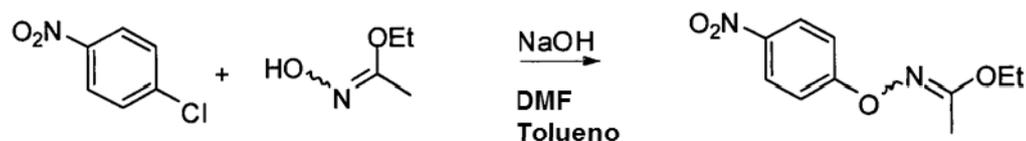
50

Procedimiento D**Síntesis de dronedarona**

La dronedarona se sintetizó usando procedimientos sintéticos convencionales descritos en la técnica anterior (y citados en el presente documento) que incorporan cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo los procedimientos para obtener los compuestos intermedios 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano descritos en el Ejemplo 2 (Procedimientos A, B y C anteriores). La dronedarona se puede fabricar a partir de estos compuestos intermedios usando cualquier ruta convencional para convertir un grupo nitro (-NO₂) en un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃) (por ejemplo mediante un grupo amino (-NH₂)) y convirtiendo un grupo -OH (o -OCH₃) en cualquier oxi-alkilaminoalquilo relevante (por ejemplo, un grupo -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂). Además, también se pueden preparar sales (tales como las sales de clorhidrato) de los compuestos relevantes. Dichas etapas son etapas convencionales conocidas del experto en la técnica, y las etapas se pueden llevar a cabo de acuerdo con las técnicas descritas en la técnica anterior, tales como las referencias descritas en el presente documento.

Ejemplo 315 Procedimiento AN-(4-nitrofenoxi)acetimidato de etilo

4-Cloronitrobenceno, 136,2 g, y 111,4 g N-hidroxiacetimidato de etilo se disolvieron en 216 ml de DMF. La temperatura se ajustó a 30 °C y se añadieron 41,6 g de NaOH sólido en 8 porciones manteniendo la temperatura a 30-35 °C. Tras una hora, la temperatura se ajustó a 40-45 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se aplicó enfriamiento, y se alimentaron 520 ml de agua a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo a aproximadamente 40 °C. La suspensión formada se enfrió a 17 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con 175 ml de etanol/agua 90/10 (V/V) seguido de 175 ml de agua. Se aislaron 214,5 g de producto húmedo correspondiente a 192 g de N-(4-nitrofenoxi)acetimidato de etilo seco. Rendimiento 98,5 %.

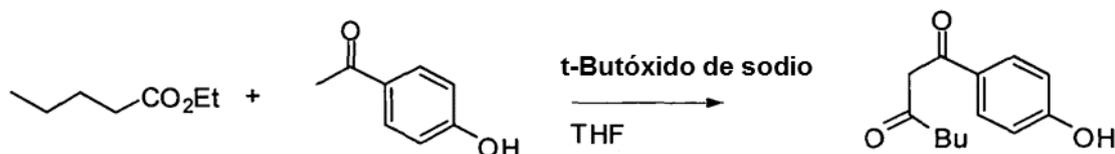
25 Procedimiento BN-(4-nitrofenoxi)acetimidato de etilo

A una solución de 549 g de N-hidroxi acetimidato de etilo en 976 g de tolueno se añadieron 1267 g de DMF, 39,9 g de Aliquat 336 y 799 g de 4-cloronitrobenceno. La temperatura se ajustó a 30 °C y se añadieron 223 g de NaOH sólido en porciones de 25-30 g cada 10-15 minutos. Cuando se completó la adición, la temperatura de la camisa se ajustó a 40 °C y la mezcla se agitó hasta que la reacción estuvo completa, 3-4 h. La temperatura de la camisa se ajustó a 50 °C y se arrastró aproximadamente el 80 % del tolueno a presión reducida. Se añadieron 3040 g de agua, manteniendo la temperatura a un máx. de 45 °C. La suspensión formada se agitó eficazmente y el tolueno residual se arrastró a presión reducida. Tras enfriar a 15 °C, el producto se filtró y se lavó con 1080 g de EtOH/agua 90/10 (V/V) seguido por 1080 g de agua. Se obtuvieron 1188 g de producto húmedo correspondiente a 1080 g de N-(4-nitrofenoxi)acetimidato de etilo seco. Rendimiento 95 %.

Procedimiento CO-(4-Nitrofenil)hidroxilamina

Este compuesto se preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 descrito anteriormente.

40

Procedimiento D(a) 1-(4-Hidroxifenil)-1,3-heptandiona

5 Terc-butóxido de sodio, 1270 g, se suspendió en 1390 g de THF y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. Una solución de 580 g de 4-hidroxiacetofenona y 555 g de valerato de etilo en 1390 g de THF se añadió durante 30 minutos. La solución se agitó a temperatura de reflujo hasta que la reacción se completó, aproximadamente 4,5 h, y después se inactivó mediante adición de la mezcla de reacción a 1270 g de HCl al 37 %. La mezcla se concentró mediante destilación del THF a presión reducida y se añadieron al residuo 900 g de tolueno. La fase acuosa se separó, y la fase de tolueno se lavó con 900 g de una solución acuosa de NaCl al 10 %. El tolueno se arrastró a presión reducida y el aceite residual se diluyó con 850 g de ácido acético. La solución se enfrió a 8 °C y se añadieron lentamente 850 ml de agua. La suspensión formada se agitó a 5-8 °C durante 90 minutos y después se filtró y se lavó con 608 g de una solución acuosa de ácido acuoso al 20 %. El secado al vacío a 40 °C proporcionó 608 g de 1-(4-hidroxifenil)-1,3-heptandiona. Rendimiento 65 %

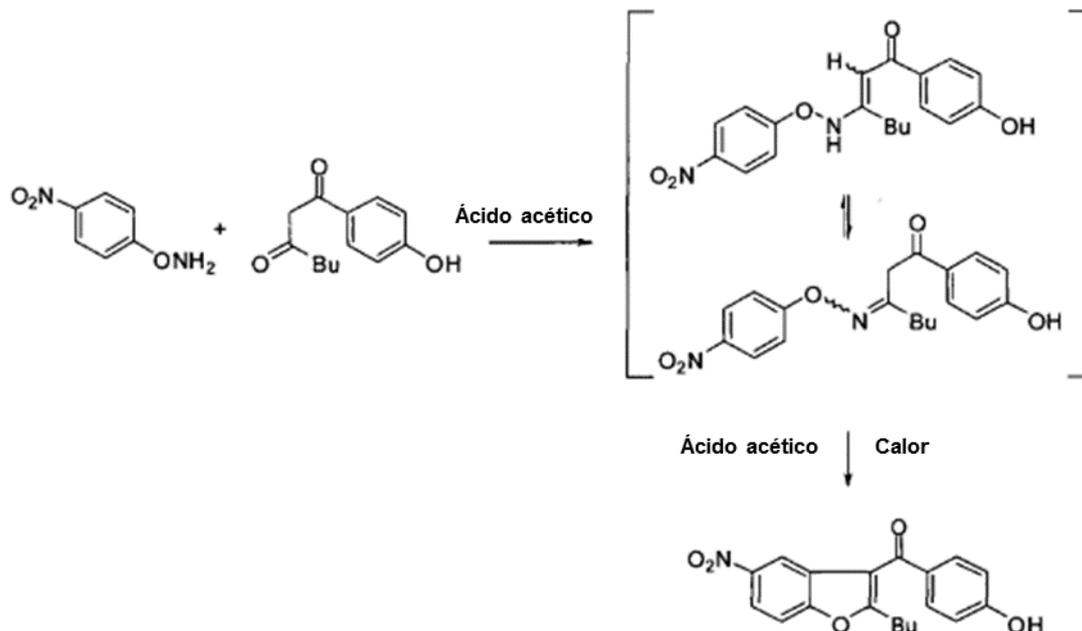
(b) 1-(4-Hidroxifenil)-1,3-heptandiona

15 T-butóxido de sodio, 180,5 g, 1,878 moles, se mezcló y se agitó con 378 ml de THF. Una mezcla de 4-hidroxiacetofenona, 85,3 g, 0,626 mol y valerato de etilo, 81,5 g, 0,626 mol en 56 ml de THF se calentó a aproximadamente 45 °C y la solución transparente se añadió a la mezcla de t-butóxido de sodio/THF. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo (aproximadamente 68 °C) y se agitó durante 6 h. La temperatura se ajustó a 60 °C y la mezcla viscosa se inactivó mediante la adición de una solución de 120 g de ácido acético en 294 ml de agua. El THF y el resto de las sustancias volátiles se eliminaron por arrastre y la emulsión residual se extrajo con 146 ml de tolueno. Tras la separación de la fase acuosa, el residuo se concentró al vacío y el producto cristalizó en una mezcla de 130 ml de ácido acético y 138 ml de agua. El producto se aisló mediante filtración y la torta de filtro se lavó con ácido acético al 20 % seguido de agua. El producto húmedo se secó al vacío para proporcionar 93,1 g, 0,423 moles de 1-(4-hidroxifenil) heptano-1,3-diona. Rendimiento 67,5 %.

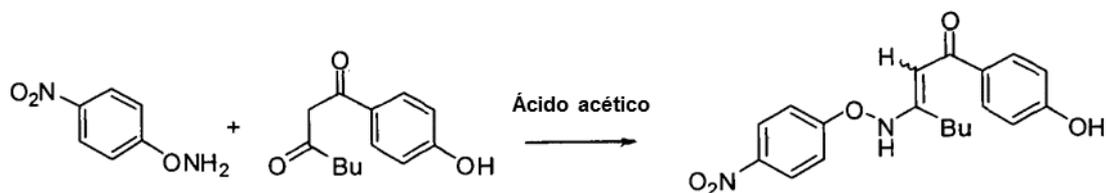
(c) 1-(4-Hidroxifenil)-1,3-heptandiona

30 A una solución de 4-hidroxiacetofenona, 13,6 g, 0,10 mol, en 74 ml de valerato de etilo, se añadió terc-butóxido de sodio, 29,7 g, 0,31 mol, en porciones. La suspensión formada se calentó a 82 °C y se agitó durante 4 horas tras lo cual la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución de 2 ml de ácido acético en 47 ml de agua. La fase acuosa inferior que contiene agua se separó y se trató con ácido acético, 16 ml, para conseguir pH 4. La fase oleosa superior se separó y se diluyó con 20 ml de ácido acético y 2,3 g de agua. La mezcla se enfrió, y los cristales empezaron a separarse a 20 °C. El enfriamiento continuó hasta 5 °C. Se añadieron 19 ml de agua durante 25 minutos seguido de agitación durante 20 minutos y después el producto se aisló mediante filtración, se lavó con 23,5 g de ácido acético al 20 % seguido por 23,5 g de agua. El secado a temperatura ambiente en una corriente de aire dio como resultado 14,6 g de 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona. Pureza (HPLC) < 99,8 %, rendimiento 65 %. La fase superior de la inactivación se diluyó con 30 ml de tolueno y se separó una pequeña fase acuosa. La concentración de la fase acuosa, seguido por destilación, proporcionó el valerato de etilo bruto, 48 % de recuperación teórica.

40

Procedimiento E2-Butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

- 5 1-(4-Hidroxifenil)-1,3-heptandiona (véase el Procedimiento D, reacciones (a), (b) y/o (c)), 697 g, se disolvió en 2532 g de ácido acético. O-(4-Nitrofenil)hidroxilamina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1), 488 g, se añadió en porciones a aproximadamente 20 °C. La suspensión formada se diluyó con 739 g de ácido acético y la mezcla se calentó a 115 °C y se agitó durante 3 h. Se añadieron la solución de color oscuro y 1635 g de agua manteniendo la temperatura a 70-80 °C. La temperatura se ajustó a 60 °C y se añadieron cristales de siembra. Cuando se inició la cristalización, la suspensión se enfrió a 4 °C, se filtró y se lavó con 870 g de una solución acuosa de ácido acético al 67 % seguido 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 69 %.
- 10

Procedimiento F1-(4-Hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima]

- 15 1-(4-Hidroxifenil)-1,3-heptandiona (véase el Procedimiento D, reacciones (a), (b) y/o (c)), 1121 g, se disolvió en 4070 g de ácido acético. O-(4-Nitrofenil)hidroxilamina, 784 g, se añadió en porciones manteniendo la temperatura a aproximadamente 20 °C. La suspensión formada se agitó durante 3 h, se enfrió a 15 °C, se filtró y se lavó con 1590 g de ácido acético. Se obtuvieron 1944 g de torta húmeda que correspondían a 1596 g de 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima] seca. Rendimiento 88 %.
- 20

Procedimiento G2-Butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

5 La 1-(4-hidroxifenil)heptano-1,3-diona-3-[O-(4-nitrofenil)oxima] húmeda, 1944 g, obtenida en el Procedimiento F se suspendió en 4900 g de ácido acético. La suspensión se calentó a 115 °C y se agitó durante 3 h. Se añadieron la solución de color oscuro formada y 2630 g de agua manteniendo la temperatura a 70-80 °C. La temperatura se ajustó a 60 °C y se añadieron cristales de siembra. Cuando se inició la cristalización, la suspensión se enfrió a 4 °C, se filtró y se lavó con 1400 g de una solución acuosa de ácido acético al 67 % seguido 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 78 %.

10 Procedimiento H - Síntesis de dronedarona

15 La dronedarona se sintetizó usando procedimientos sintéticos convencionales descritos en la técnica anterior (y citados en el presente documento) que incorporan cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo los procedimientos para obtener los compuestos intermedios 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano descritos en el Ejemplo 3 anterior (Procedimientos A a H). La dronedarona se puede fabricar a partir de estos compuestos intermedios usando cualquier ruta convencional para convertir un grupo nitro (-NO₂) en un grupo metilsulfonilamino (-NHS(O)₂CH₃) (por ejemplo, mediante un grupo amino (-NH₂)) y convertir un grupo -OH (o -OCH₃) en cualquier grupo oxi-alquilaminoalquilo relevante (por ejemplo, -O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂). Además, también se pueden preparar sales (tales como las sales de clorhidrato) de los compuestos relevantes. Dichas etapas son etapas convencionales conocidas del experto en la técnica, y las etapas se pueden llevar a cabo de acuerdo con las técnicas descritas en la técnica anterior, tales como las referencias descritas en el presente documento.

Ejemplo 4

La dronedarona se puede formular en una formulación farmacéuticamente aceptable usando procedimientos convencionales, por ejemplo, para formar el producto comercializado con el nombre comercial Multaq®.

25 Por ejemplo, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una de sus sales (por ejemplo, una sal de clorhidrato), procedimiento que se caracteriza porque incluye como etapa de procedimiento un procedimiento tal como ha definido en el presente documento. El experto en la técnica conocerá que dichas formulaciones farmacéuticas comprenderán o consistirán (por ejemplo, de una mezcla de principio activo (es decir, dronedarona o una de sus sales) y un excipiente, adyuvante, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable).

30 Se proporciona adicionalmente un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal de clorhidrato; cuya formulación puede ser Multaq®), procedimiento que comprende asociar dronedarona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (que se puede formar mediante un procedimiento que se ha descrito anteriormente en el presente documento), con (a) excipiente(s), adyuvante(s), diluyente(s) y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

35 Se proporciona adicionalmente un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal de clorhidrato) como se describe en la técnica (por ejemplo, en el documento US 5.985.915 (véase el Ejemplo 3), US 2004/0044070 (véanse los Ejemplos 1 a 5), US 7.323.439, US 2008/0139645 y/o CN 101152154), procedimiento que comprende asociar dronedarona (o una de sus sales, por ejemplo, una sal de clorhidrato), con el resto de ingredientes de las formulaciones relevantes. Por ejemplo, el clorhidrato de dronedarona se puede asociar 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, fosfato monosódico deshidratado 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 orales en comprimido o formas inyectables (por ejemplo, el documento US 2004/0044070 puede describir formas inyectables).

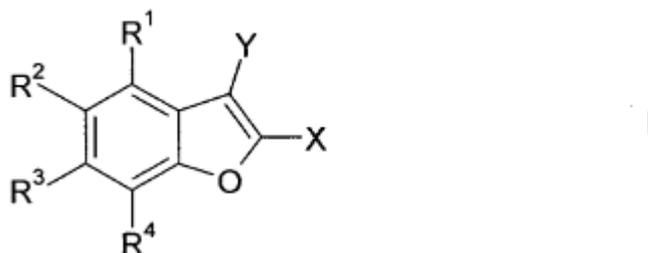
50 En particular, se proporciona además un procedimiento para preparación de una composición farmacéutica, que comprende asociar dronedarona (o una de sus sales; preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el

presente documento), con un tensioactivo hidrófilo no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado entre 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, el clorhidrato de dronedarona se puede asociar con: metilhidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, 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 el Comprimido A y los Ejemplos 1 a 3 del documento US 7.323.493); almidón de maíz modificado, lactosa monohidrato, talco, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio (véase por ejemplo, la cápsula de gelatina del documento 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 lactosa monohidrato (véanse los Ejemplos 7 y 8 del documento US 7.323.493). La persona experta apreciará que, por ejemplo en la lista de ingredientes anteriormente mencionados, cada ingrediente individual no tiene que estar presente en la formulación (y, por tanto, el procedimiento de preparar la formulación puede comprender asociar la dronedarona con solamente una parte de los ingredientes anteriormente mencionados). Además, cuando se menciona un ingrediente, la persona experta apreciará que se puede sustituir por otro ingrediente equivalente o similar que sirva para la misma función (por ejemplo, el Synperonic® PE/F127 se puede sustituir por otro tensioactivo adecuado y la metilhidroxipropilcelulosa y el almidón de maíz se pueden sustituir por otro ingrediente, tal como un agente disgregante adecuado o un agente que promueva la bioadhesión).

20

REIVINDICACIONES

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



5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente 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 -C(O)-Z;

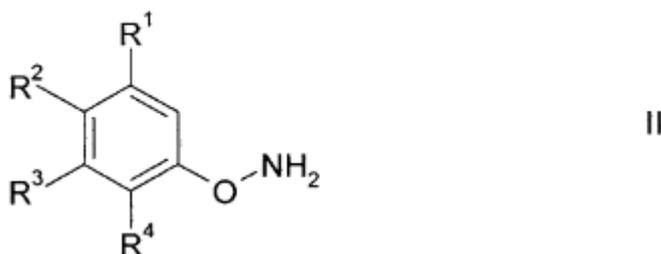
10 Z representa arilo o heteroarilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR^a, halo, -NO₂, -CN, -C(O)₂R^{a1}, -SR^{a3}, -S(O)R^{a4}, -S(O)₂R^{a5}, -N(R^{a6})R^{a7}, -N(R^{a8})C(O)R^{a9}, -N(R^{a10})S(O)₂R^{a11} y R^{a12};

R^a representa un grupo protector de oxi, hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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;

15 R^{x4}, R^{x5}, R^{x11}, R^{x12}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a11} y R^{a12} representan independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,



en la que:

20 R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente 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};

R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9} y R^{x10} representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

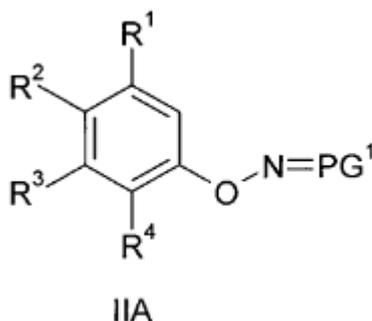
25 R^{x4}, R^{x5}, R^{x11} y R^{x12} representan independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

con un compuesto de fórmula III,



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

30 y en la que el procedimiento comprende además la preparación del compuesto de fórmula II mediante un procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula IIA,



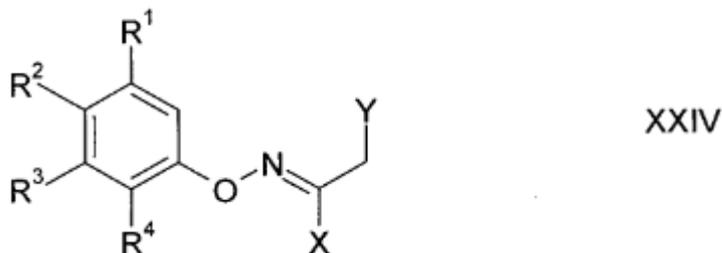
en la que:

PG¹ representa un grupo protector de imino;
y R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente,

- 5 **caracterizado porque** la desprotección de un compuesto de fórmula IIA se lleva a cabo en presencia de un haluro de hidrógeno, ácido fosfórico o ácido sulfúrico y un sistema disolvente que comprende al menos un 25 % en peso de agua.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema disolvente es uno en el que el agua está presente en una relación molar de al menos 5:1 de agua:disolvente orgánico.
- 10 3. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, pero **caracterizado porque**:
- (a) la reacción se lleva a cabo como procedimiento en "un único recipiente";
(b) R² representa -NO₂; y/o
(c) el procedimiento se lleva a cabo en la ausencia de un agente acilante.
- 15 4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que: X representa n-butilo; y/o Z representa fenilo sustituido en la posición para por -OH, -OCH₃ o -O-bencilo.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción utilizada en la preparación de un compuesto de fórmula I se lleva a cabo en presencia de un ácido.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el ácido es un ácido orgánico débil.
- 20 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la concentración del compuesto de fórmula II en el ácido orgánico débil disolvente está comprendida entre 0,1 M y 5 M.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:
- (I) el compuesto de fórmula II se añade al compuesto de fórmula III;
(II) la reacción utilizada en la preparación de un compuesto de fórmula I se lleva a cabo a temperatura elevada;
y/o
(III) la presencia de compuestos de las fórmulas II y III que están en una relación molar de 3:2 a 2:3.
- 25
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que con respecto a la preparación de un compuesto de fórmula II:
- (i) la reacción se realiza en presencia de un haluro de hidrógeno;
(ii) el sistema disolvente comprende al menos un 50 % en peso de agua;
(iii) cualesquiera tres de R¹, R², R³ y R⁴ representan hidrógeno; o
(iv) uno cualquiera de R¹, R², R³ y R⁴ representa -NO₂.
- 30
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que con respecto a la preparación de un compuesto de fórmula II:
- (A) el haluro de hidrógeno es HCl; o
(B) en el que el sistema disolvente consiste en agua.
- 35
11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
- (a) el compuesto de fórmula IIA se añade al ácido;
(b) PG¹ representa =C(R^{q1})OR^{q2}, en la que R^{q1} y R^{q2} representan independientemente alquilo C₁₋₆; y/o

(c) la etapa del procedimiento comprende además la neutralización para obtener una base libre de un compuesto de fórmula II.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el procedimiento transcurre *mediante* un compuesto intermedio de fórmula XXIV,



5

en la que Y, R¹, R², R³, R⁴, X y Z son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el procedimiento comprende además la etapa adicional de cristalización del compuesto de fórmula I de una solución.

14. Un procedimiento de preparación de:

- 10
- (i) dronedarona, o una de sus sales; o
 - (ii) una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una de sus sales, procedimiento que se **caracteriza porque** incluye como etapa de procedimiento un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un procedimiento de preparación de dronedarona, o una de sus sales, de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende:

- 15
- 1) un procedimiento de preparación del 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano o 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14;
 - 2) en el caso del 2-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano), conversión del resto 4-metoxi en un resto 4-hidroxil; seguido por, en cualquier orden factible,
 - 20 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.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la etapa (1) comprende la preparación de 2-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, que va seguido de la etapa (4), después la etapa (3), después la etapa (5).

17. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende dronedarona, o una de sus sales, procedimiento que comprende un procedimiento para preparación de dronedarona, o, una de sus sales, de acuerdo con la reivindicación 14, 15 o 16, seguido por la asociación de la dronedarona o de una de sus sales así formadas, con

- 30
- (i) (a) excipiente(s), adyuvante(s), diluyente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptables; o
 - (ii) un tensioactivo hidrófilo no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado a partir de poloxámeros, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos.

18. Un procedimiento de preparación de un compuesto intermedio de dronedarona, o una de sus sales, procedimiento que comprende una etapa de procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, seguido por una cualquiera o más etapas de procedimiento desveladas en (1), (2), (3) y (4) como se describe en la reivindicación 15.

35