

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 417**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)  
**C07D 233/60** (2006.01)  
**C07D 249/08** (2006.01)  
**C07D 207/408** (2006.01)  
**C07D 209/48** (2006.01)  
**C07D 295/104** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2013 PCT/EP2013/071607**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060464**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2013 E 13780107 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2909177**

54 Título: **Procedimiento para preparar roflumilast**

30 Prioridad:

**17.10.2012 ES 201231598**  
**17.12.2012 US 201261738028 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SALAE FERRE, JOSEP y**  
**MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 625 417 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para preparar roflumilast

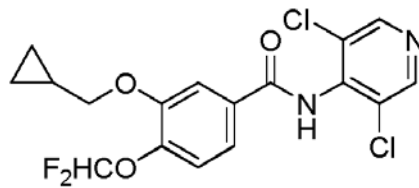
**5 Campo de la invención**

La presente invención está comprendida dentro de los procedimientos de obtención del roflumilast, un compuesto inhibidor de la fosfodiesterasa IV.

**10 Estado anterior de la técnica**

El compuesto roflumilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, de aplicación clínica como un antialérgico y antiasmático. Corresponde químicamente a la 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridina-4-il)-4-(difluorometoxi)-benzamida y su fórmula estructural es:

15



**Roflumilast (I)**

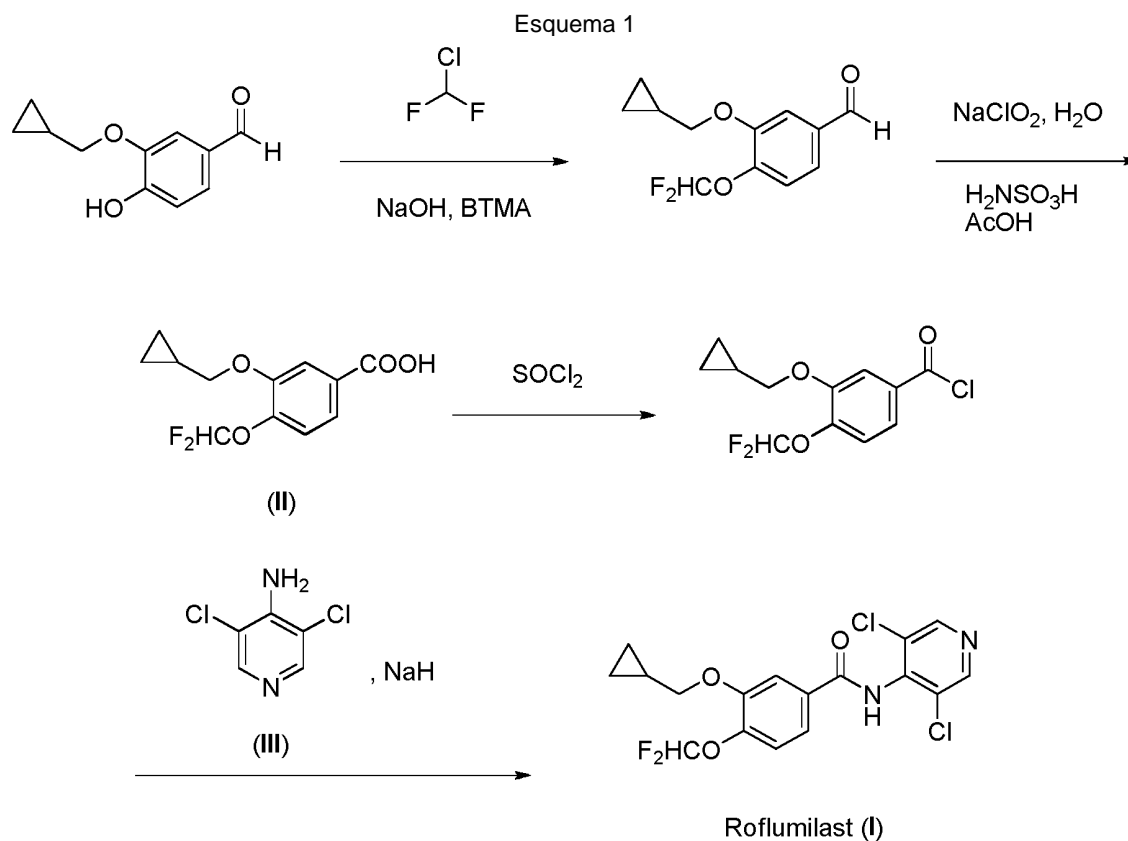
La preparación del roflumilast se ha descrito en los siguientes documentos de patente: WO9501338, WO2004033430, WO2004080967, WO2005026095 y IN478/MUM/2004.

20

En el documento WO9501338 la reacción del 3-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-benzaldehído con clorodifluorometano en presencia de hidróxido sódico y cloruro de benciltrimetilamonio (BTMA) en dioxano/agua, conduce al 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzaldehído, que por oxidación con clorito sódico y ácido sulfámico da el ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico. La cloración de este ácido con cloruro de tionilo en tolueno a

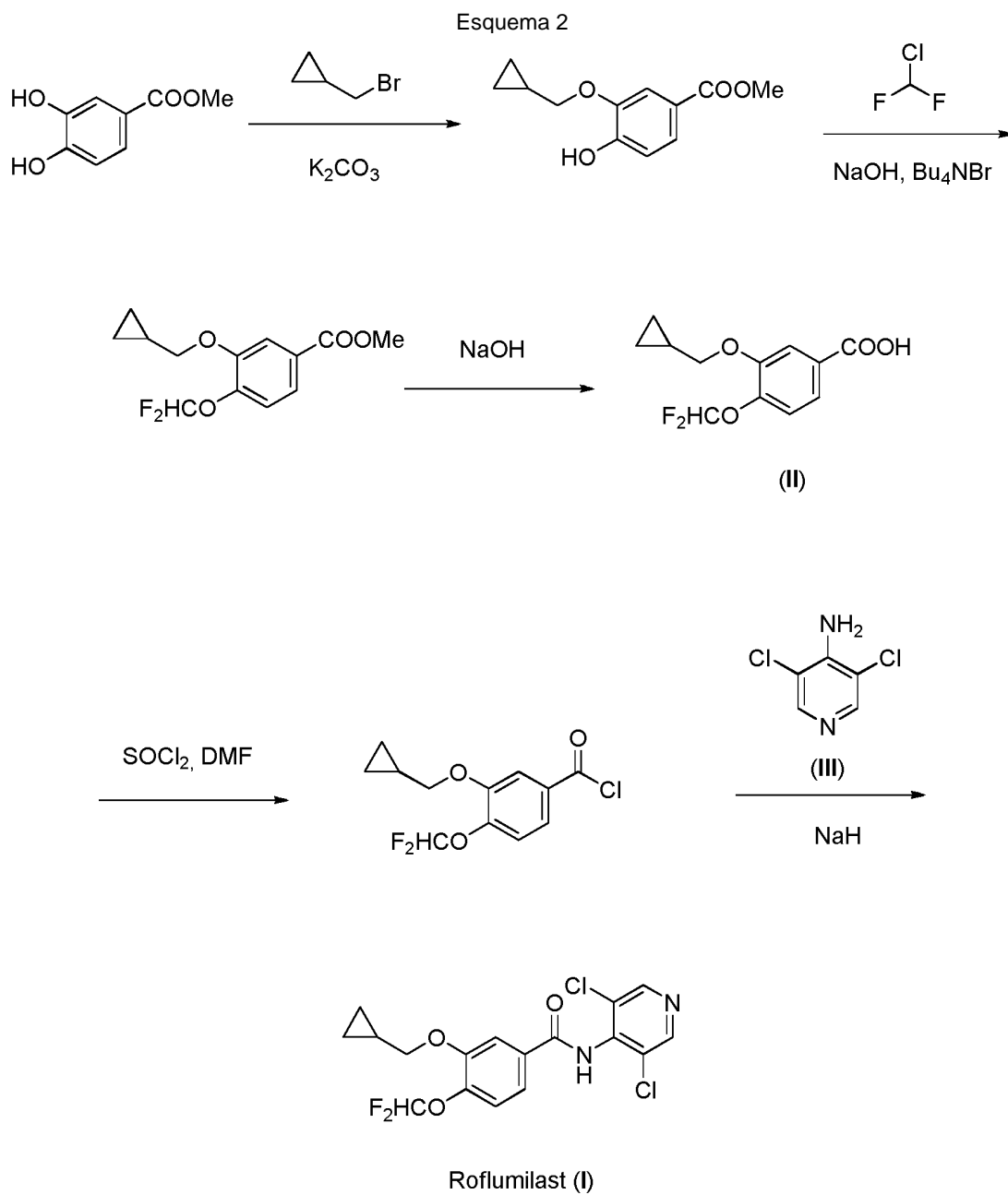
25

reflujo proporciona el correspondiente cloruro de acilo, que finalmente se condensa con la 3,5-dicloropiridina-4-amina en presencia de hidruro sódico en tetrahidrofurano, para llegar así al roflumilast (I). Este procedimiento se expone en el esquema 1.

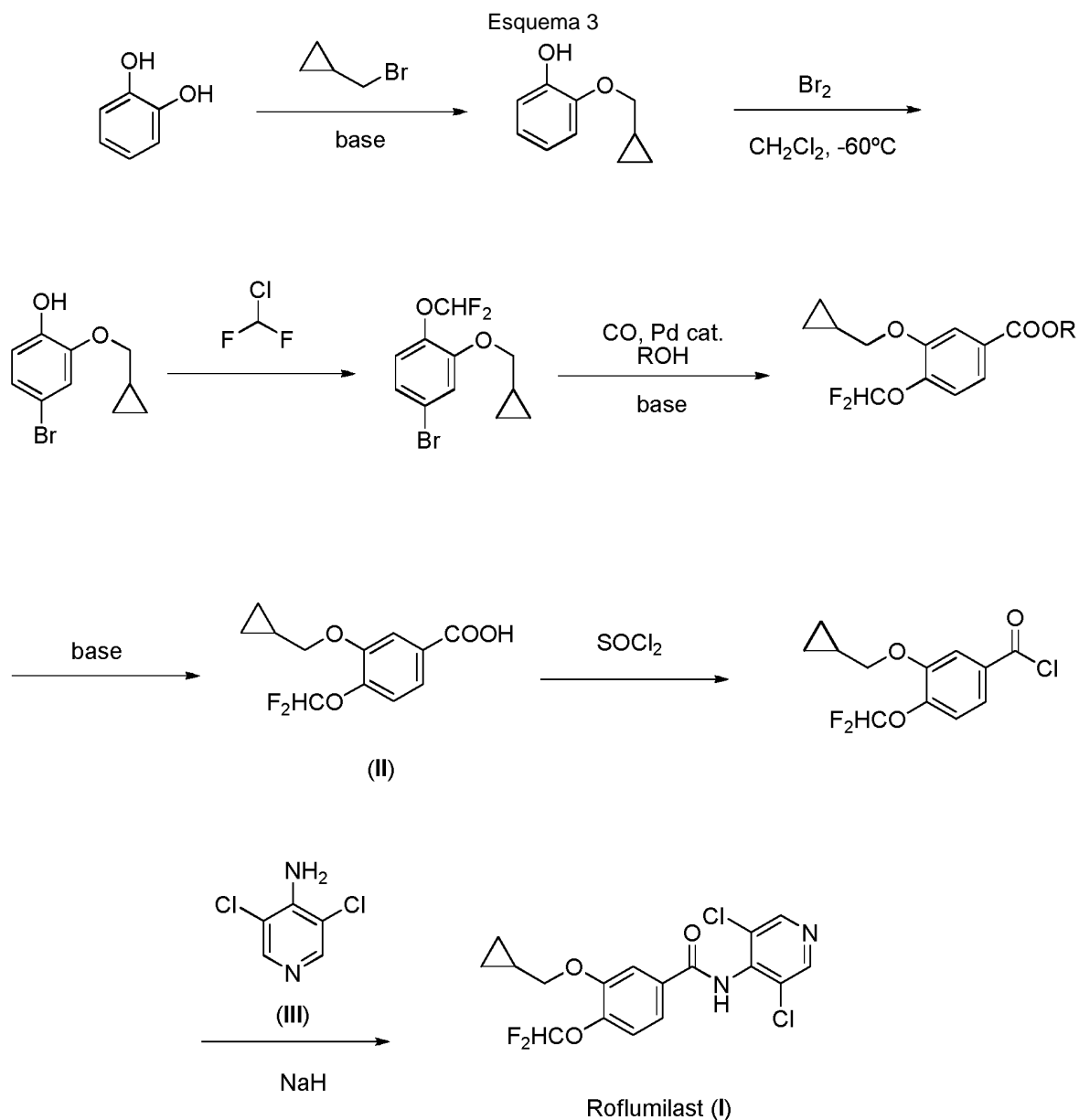


El procedimiento reivindicado en el documento WO2004080967 se basa en la reacción de un derivado activado del ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-difluorometoxi-3-metoxibenzoico (preferiblemente cloruro de acilo) y una sal alcalina de la 3,5-dicloropiridina-4-amina (preferiblemente sal de potasio), caracterizada porque la relación molar de la sal alcalina de la 3,5-dicloropiridina-4-amina y el derivado activado es 1,5-3, preferiblemente 1,8-2,7. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en *tert*-BuOK y dimetilformamida o N-metilpirrolidona.

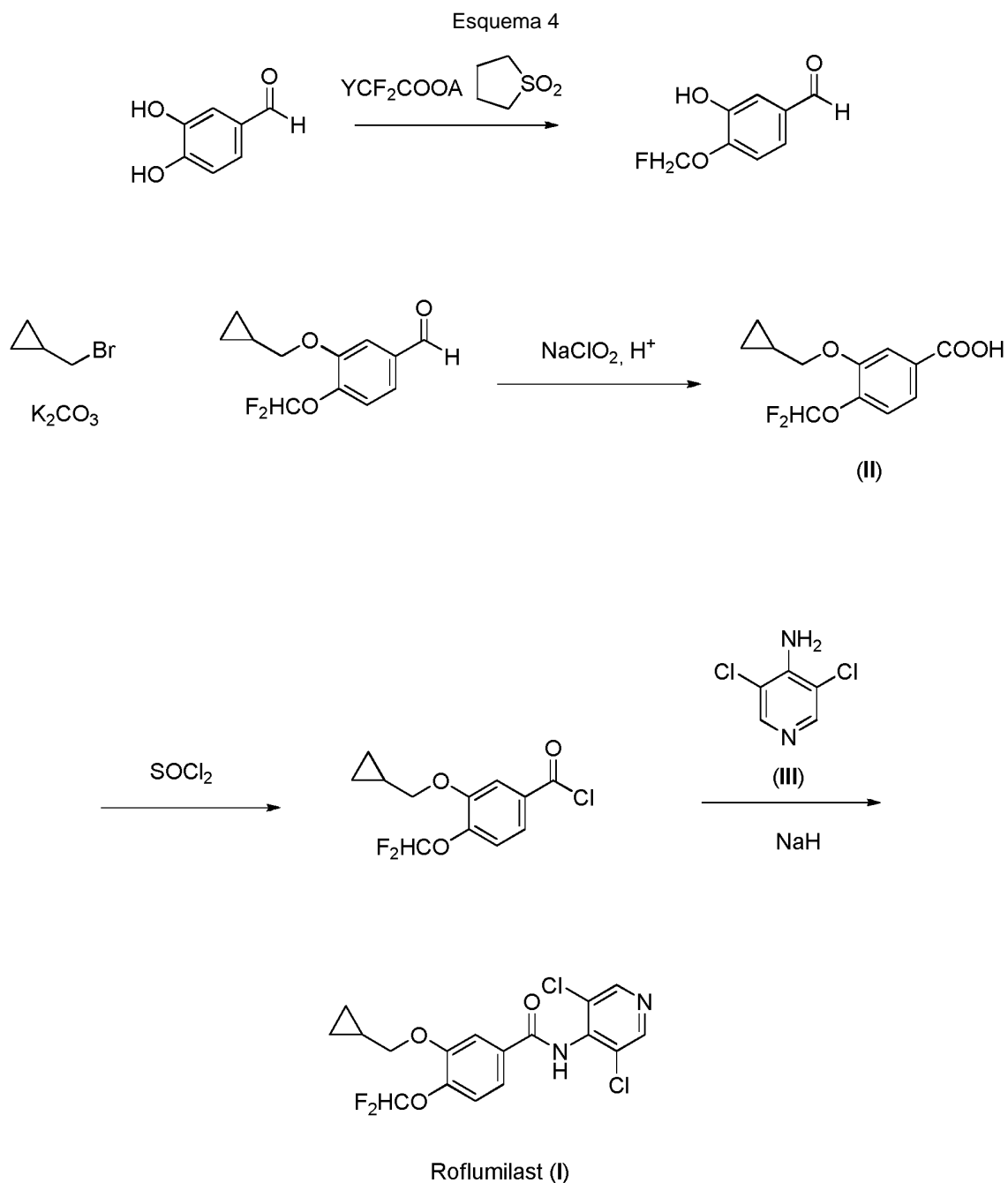
- 10 El documento WO2005026095 describe un procedimiento donde la alquilación del 3,4-dihidroxi-benzoato de metilo con bromometilciclopropano en presencia de carbonato potásico en acetona, conduce al 3-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-benzoato de metilo, el cual por reacción con clorodifluorometano en presencia de hidróxido sódico y bromuro de tetrabutilamonio en tolueno/agua, da el 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoato de metilo. La hidrólisis del grupo éster metílico con hidróxido sódico en agua, proporciona el correspondiente ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico. Este último, por tratamiento con cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida catalítica a 90°C, proporciona el correspondiente cloruro de ácido. La reacción del cloruro de ácido con 3,5-dicloropiridina-4-amina en presencia de hidruro sódico en tetrahidrofurano conduce al roflumilast (I). Estos procedimientos se exponen en el esquema 2.



El documento WO2004033430 describe la preparación de roflumilast (I) de acuerdo con el esquema 3.



El documento IN478/MUM/2004 describe la preparación de roflumilast (I) por tratamiento del 3,4-5 dihidroxibenzaldehído con exceso de sal alcalina de fórmula  $YCF_2COOA$ , donde Y es halógeno y A es un metal alcalino, en sulfolano húmedo, seguido de reacción del 4-(difluorometoxi)-3-hidroxi-benzaldehído así formado con bromometilciclopropano en presencia de carbonato potásico en dimetilformamida. El 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzaldehído obtenido, después se somete a oxidación con clorito sódico en un medio ácido. El ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico resultante se hace reaccionar con cloruro de tionilo para formar el correspondiente cloruro de ácido, que posteriormente se hace reaccionar con 3,5-dicloropiridina-4-amina en presencia de hidruro sódico en tetrahidrofurano para llegar al roflumilast (I). Estos procedimientos se exponen en el esquema 4.



Finalmente, la variación de los procedimientos anteriores se ha propuesto en los documentos CN102276522  
 5 CAPLUS 2011:1626719, CN102336703 CAPLUS 2012:170113, CN102336704 CAPLUS 2012:170199,  
 CN102336705 CAPLUS 2012:170217 y CN102351787 CAPLUS 2012:242538.

En resumen, las rutas conocidas hasta la fecha implican el uso de bases muy fuertes, como en el caso del hidruro  
 10 sódico o terc-BuOK, que no son aconsejables en procedimientos industriales debido al peligro implicado en su  
 manipulación. Otra desventaja de los procedimientos del estado de la técnica anterior es la formación del compuesto  
 intermedio cloruro de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benzoilo (II); por su estructura, este compuesto  
 intermedio se considera que implica un potencial riesgo de genotoxicidad, que conduciría a limitar su contenido en el  
 producto final de acuerdo con la normativa para este tipo de compuestos. Además, se usa cloruro de tionilo, un

reactivo tóxico, en la formación de este compuesto intermedio. Finalmente, el documento WO2004080967 destaca la necesidad de usar un gran exceso de 3,5-dicloropiridina-4-amina, lo que representa un inconveniente económico y ambiental.

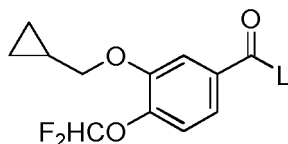
- 5 Por lo tanto, de acuerdo con los procedimientos descritos hasta la fecha, se concluye que debería disponerse de un nuevo procedimiento para obtener roflumilast (I) de forma industrial, que use bases más aceptables en una lógica industrial, evite la formación de compuestos intermedios y el uso de reactivos que pueden ser tóxicos, y limite el exceso de 3,5-dicloropiridina-4-amina.

## 10 Breve descripción de la invención

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento ventajoso para obtener roflumilast (I), que se puede implementar industrialmente, que usa formas activadas de ácido distintas del cloruro de ácido, que se considera, debido a su estructura, que es un compuesto con actividad genotóxica, evitando así también el uso de cloruro de tionilo, un agente tóxico, corrosivo, en la preparación de estas formas activadas. Como una ventaja adicional, el procedimiento de la presente invención permite obtener roflumilast con rendimientos mayores de 80%.

Por lo tanto, en una primera realización esta invención va destinada a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV):

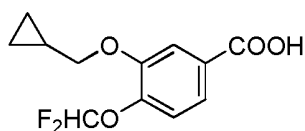
20



(IV)

donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (e) N,N'-díciclohexilcarbamidiloilo, (f) N,N'-diisopropilcarbamidiloilo, (g) N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamidiloilo, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, o (i) 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, que comprende:

i) activación de un compuesto de fórmula (II):



30

(II)

con un agente activante seleccionado, respectivamente, de (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, (e) N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), (f) N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), (g) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), y una combinación de uno de los anteriores con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxiftalimida, en un disolvente adecuado, y opcionalmente

35 ii) aislar el compuesto de fórmula (IV).

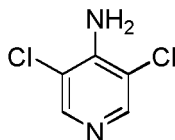
Los compuestos de fórmula (IV) permiten obtener roflumilast por un procedimiento que incluye, como ventaja principal, el uso de bases alternativas al hidruro sódico o terc-BuOK, que son mucho más aconsejables en un procedimiento industrial, donde no es necesario usar un exceso alto de 3,5-dicloropiridina-4-amina. De hecho, este procedimiento puede funcionar adecuadamente con 1-1,5 equivalentes de 3,5-dicloropiridina-4-amina por cada equivalente de ácido, lo que implica ahorro de costes en el procedimiento y una mejora ambiental. Todas estas características proporcionan ventajas de seguridad, ambientales y económicas frente a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

45

Por lo tanto, una realización adicional de esta invención va destinada al uso de compuestos de fórmula (IV) para

obtener roflumilast.

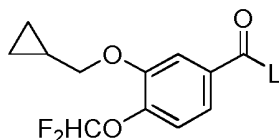
Otra realización adicional de la invención va destinada a un procedimiento para obtener roflumilast que comprende la preparación de un compuesto de fórmula (IV), como se ha descrito previamente, y la posterior reacción del 5 compuesto de fórmula (IV) con 3,5-dicloropiridina-4-amina, compuesto de fórmula (III):



(III)

en presencia de una base inorgánica seleccionada entre hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos y fluoruros alcalinos, en un disolvente adecuado, y opcionalmente en presencia de un agente de secado.

Una realización adicional de esta invención se refiere a un compuesto intermedio de fórmula (IV):



(IV)

15

donde L se selecciona de entre (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi y (i) 1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi,

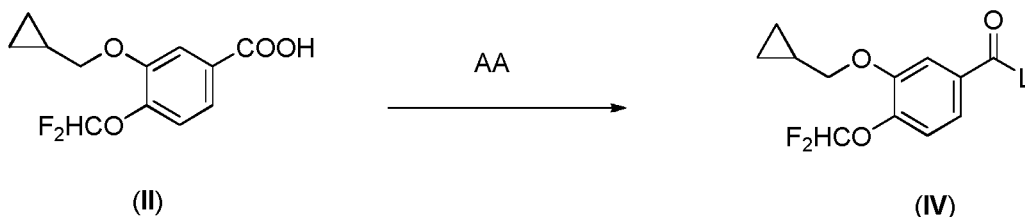
#### Breve descripción de los dibujos

20

La figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo para el roflumilast obtenido por el procedimiento de esta invención. La intensidad, en el eje y, se expresa en una escala lineal de cuentas. La abscisa corresponde al ángulo  $2\theta^\circ$ .

#### 25 Descripción detallada de la invención

El procedimiento para obtener el compuesto de fórmula (IV) responde al siguiente esquema (I):



(II)

(IV)

30

Esquema I

donde:

AA significa un agente activante seleccionado de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, (e) N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), (f) N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), (g) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), y una combinación de uno de los anteriores (a)-(g) con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxiftalimida;

35



L significa respectivamente (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (e) N,N'-diciclohexilcarbamidiloxi, (f) N,N'-diisopropilcarbamidiloxi, (g) N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamidiloxi, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo y (i) 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo.

5 La tabla 1 muestra el significado de los agentes activantes AA y de los correspondientes grupos L.

	Agente activante AA		Grupo L	
a)	carbonildiimidazol (CDI)		1H-imidazol-1-ilo	
b)	1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT)		1H-1,2,4-triazol-1-ilo	
c)	1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol)		2-metil-1H-imidazol-1-ilo	
d)	1,1'-carbonil-dipiperidina		piperidina-1-ilo	
e)	N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC)		N,N'-diciclohexilcarbamidiloxi	
f)	N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC)		N,N'-diisopropilcarbamidiloxi	
g)	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)		N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamidiloxi	
h)	N-hidroxisuccinimida		2,5-dioxopirrolidin-1-ilo	
i)	N-hidroxitalamida		1,3-dioxoisoindolin-2-ilo	

En una realización preferida, el agente activante se selecciona de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, y una combinación de uno de los anteriores (a)-(d) con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxiftalimida; más preferiblemente el agente activante se selecciona de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT) y (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol). En una realización más preferida, el agente activante es (a) carbonildiimidazol (CDI) o (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), y el compuesto intermedio activado resultante es el compuesto de fórmula (IV) donde L es (a) 1H-imidazol-1-il (IVa) o (b) 1H-1,2,4-triazol-1-il (IVb), respectivamente.

En otra realización preferida, el disolvente de la etapa (i) se selecciona de entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, diclorometano, y mezclas de los mismos.

En una realización más preferida, el disolvente de la etapa (i) se selecciona de entre tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

En una realización incluso más preferida, el disolvente de la etapa (i) es dimetilsulfóxido.

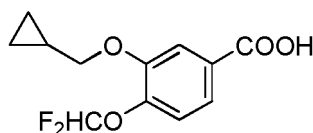
Opcionalmente, el compuesto de fórmula (IV) se puede aislar por procedimientos convencionales conocidos para el experto en la materia.

Los compuestos de partida de fórmula (II) se pueden preparar por procedimientos conocidos para un experto en la materia, tales como los descritos en los documentos del estado de la técnica mencionados en los antecedentes de esta invención. Los ejemplos 1 y 2 expuestos en este documento describen también un procedimiento para obtenerlos.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden usar como reactivos para la preparación de roflumilast como se ha descrito antes.

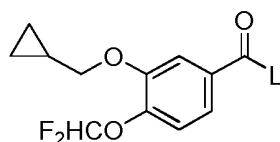
Por lo tanto, un aspecto adicional de esta invención se refiere a un procedimiento para obtener roflumilast que comprende:

i) activación de un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un agente activante seleccionado de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, (e) N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), (f) N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), (g) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), y una combinación de uno de los anteriores con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxiftalimida, en un disolvente adecuado, para dar un compuesto activado de (II), de fórmula general (IV):

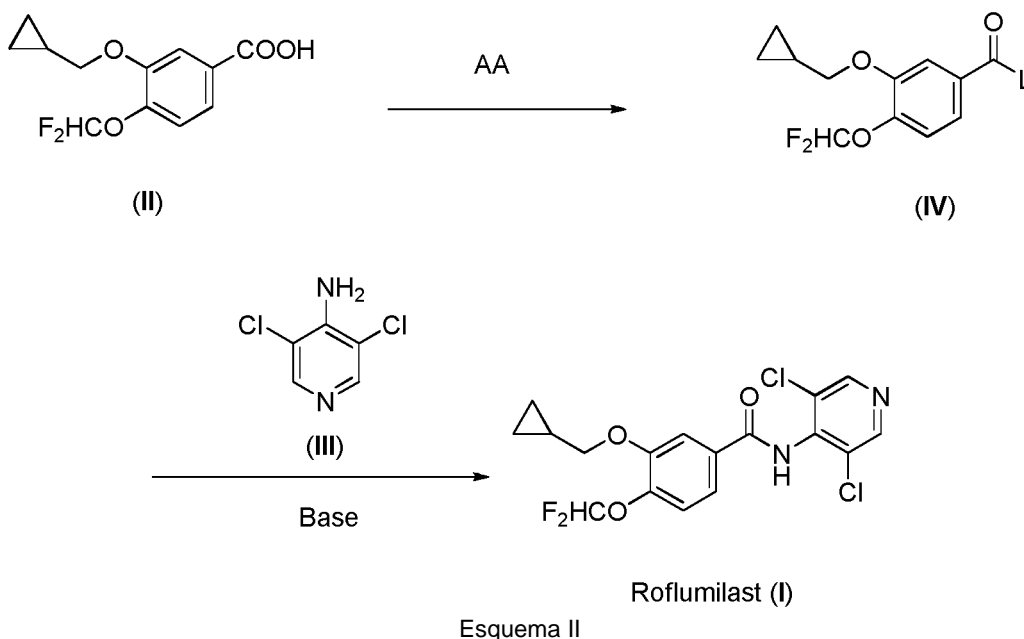


(IV)

donde L es, respectivamente, (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (e) N,N'-diciclohexilcarbamidiloixi, (f) N,N'-diisopropilcarbamidiloixi, (g) N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamidiloixi, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-iloixi o (i) 1,3-dioxoisoindolin-2-iloixi; ii) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula (IV); y

iii) reacción del compuesto de fórmula (IV) con 3,5-dicloropiridina-4-amina, en presencia de una base inorgánica seleccionada entre hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos y fluoruros alcalinos, en un disolvente adecuado, y opcionalmente, en presencia de un agente de secado.

5 Este procedimiento tiene el siguiente esquema (II):



10 donde AA y L son como se han definido antes.

En una realización preferida, el agente activante se selecciona de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, y una combinación de uno de los anteriores (a)-(d) con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxifalimida. Más preferiblemente, el agente activante se selecciona de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT) y (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol). En una realización más preferida, el agente activante es (a) carbonildiimidazol (CDI) o (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), y el compuesto intermedio activado resultante es el compuesto de fórmula (IV) donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo (IVa) o (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo (IVb), respectivamente.

20 En otra realización preferida, el disolvente de la etapa (i) se selecciona de entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, diclorometano, y mezclas de los mismos.

En una realización más preferida, el disolvente de la etapa (i) se selecciona de entre tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

En una realización incluso más preferida, el disolvente de la etapa (i) es dimetilsulfóxido.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (IV) se puede aislar por procedimientos convencionales conocidos para el experto en la materia.

En una realización preferida, el porcentaje del compuesto de fórmula (III) es 1-1,5 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (II).

35 En otra realización preferida, en la etapa (iii) los hidróxidos alcalinos se seleccionan de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio.

En otra realización preferida, los carbonatos alcalinos se seleccionan de carbonato de potasio y carbonato de cesio.

En otra realización preferida, el fluoruro alcalino es fluoruro de cesio.

En otra realización preferida, la base inorgánica de la etapa (iii) es hidróxido de sodio o carbonato de cesio, en presencia de un agente de secado, o fluoruro de cesio. Más preferiblemente, la base inorgánica es fluoruro de cesio.

En otra realización preferida, la relación molar de la base inorgánica de la etapa (iii) respecto al ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) es 1,2-3 y preferiblemente 2,4-2,8 equivalentes de base con respecto a (II).

10

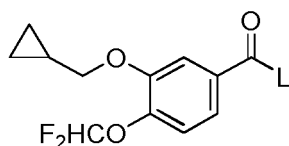
En otra realización preferida, el disolvente de la etapa (I) se selecciona de entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, diclorometano, y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente de la etapa (iii) es dimetilsulfóxido.

15 En otra realización preferida, cuando es necesaria la presencia del agente de secado, se selecciona de entre sulfato de magnesio y sulfato de sodio.

En otra realización preferida, la base inorgánica es fluoruro de cesio y el disolvente es dimetilsulfóxido (DMSO), evitando así el uso de dimetilformamida, un disolvente más tóxico que el DMSO.

20

Otro objeto de esta invención es un compuesto de fórmula general (IV):

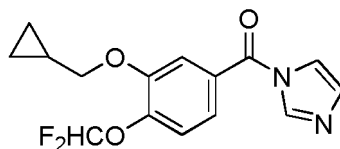


(IV)

25 donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo o (i) 1,3-dioxoisindolin-2-ilo.

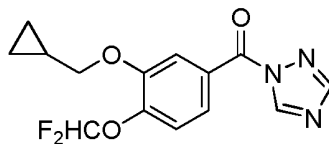
Más preferiblemente, los compuestos de fórmula general (IV) también son objeto de esta invención, donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo, de fórmula (IVa)

30



(IVa)

o L es (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, de fórmula (IVb)



(IVb)

35

Esta invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no se pretende que limiten su alcance.

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1: Preparación de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzaldehído**

Se cargaron 55 g de 4-(difluorometoxi)-3-hidroxibenzaldehído, 42,42 g de  $K_2CO_3$  (1,05 eq), 4,86 g de KI (0,1 eq) y 220 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) en un reactor. La mezcla se calentó a 70°C y se mantuvo durante 1 h. Se añadió una mezcla previamente preparada de 42,65 g de bromometilciclopropano (1,08 eq) y 110 ml de DMSO durante 1 h. La reacción se mantuvo durante 3 h a 70°C y después se enfrió a temperatura ambiente. Una vez alcanzada la temperatura, se añadieron 375 ml de tolueno. La suspensión se filtró para separar el  $K_2CO_3$  que quedaba, y después se enfrió a 0-5°C, y se cargaron 375 ml de agua desionizada. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó dos veces con 55 ml de agua desionizada. El disolvente se separó a presión reducida, obteniendo 70 g (rendimiento de 99%) de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzaldehído, en forma de un líquido amarillento viscoso.

**Ejemplo 2: Preparación de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II)**

Se cargaron 40 g de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzaldehído, 160 ml de ácido acético glacial y 32,0 g de ácido sulfámico (2,0 eq) en un reactor. La mezcla se enfrió a 5-10°C y no se dejó que la temperatura superara 20°C, añadiendo lentamente una disolución previamente preparada de 44,77 g de cloruro sódico y 61 ml de agua desionizada. Después de la adición, la reacción se mantuvo durante 1 h a 15-20°C. Se cargaron 450 ml de agua desionizada y después se enfrió a 0-5°C y se mantuvo durante 1 h a esta temperatura. El sólido se filtró y se lavó cuatro veces con 200 ml de agua desionizada. El producto se secó durante 15 h a 40°C, obteniéndose 36 g (85% de rendimiento) de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) en forma de sólido.

**Ejemplo 3: Preparación de roflumilast (I)**

Preparación de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa)

Se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano (THF) a 5,0 g de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) y 3,46 g de CDI (1,1 eq). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después se separó el THF por destilación, obteniéndose la (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) en forma de un aceite viscoso.

RMN  $^1H$  (DMSO- $D_6$ ): 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64-7,57(m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,95-3,92 (d, 2H,  $J = 12$  Hz), 1,30-1,19, (m, 1H), 0,60-0,34 (dm, 4H).  
 RMN  $^{13}C$  (DMSO-  $D_6$ ): 167,44 (C), 149,53(C), 143,12 (C), 135,27 (CH), 130,59 (C), 122,38 (CH), 121,57 (CH), 120,31 (CH), 116,68 (CH), 114,99 (CH), 112,58 (CH), 73,28 (CH $_2$ ), 10,11 (CH $_2$ ), 3,18 (CH).

Formación de roflumilast

Se añadieron 60 ml de DMSO a 3,79 g de 3,5-dicloropiridin-4-amina (III) (1,2 eq) y 0,891 g de NaOH (1,15 eq). La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 h. Se obtuvo una suspensión a la que se añadieron 7,426 g de  $Na_2SO_4$  anhidro como agente de secado.

La (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona

(IVa) se disuelve en 40 ml de DMSO y esta disolución se añade lentamente sobre la mezcla previa durante 30 min a una temperatura de 25-30°C. La reacción se dejó que reaccionara a esta temperatura durante 16 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 150 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 7,0 con HCl 1 N. Se observó la precipitación de producto y se aisló por filtración. El sólido filtrado se lavó consecutivamente con 100 ml de  $NaHCO_3$  al 5%, 100 ml de HCl 0,01N y 100 ml de  $H_2O$ . El sólido lavado se secó en un horno de vacío durante 14 h a 50°C. Se obtuvieron 5,44 g de producto bruto y se recristalizó con una mezcla de isopropanol-agua al 90%. El sólido recristalizado se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvieron 4,90 g de roflumilast (63% de rendimiento).

Rayos X (valores de ángulos 2-zeta ( $\theta$ ): 5,5; 12,3; 16,1; 16,6; 18,1; 22,4; 22,6; 24,1; 24,4; 24,7 y 26,9 medido en difractor de rayos X con radiación del Cu  $K\alpha$ (1,5406 Å) (Fig. 1).

**Ejemplo 4: Preparación de roflumilast (I)**

Preparación de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa)

Se añadieron 30 ml de DMSO a 10,0 g de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) y 7,54 g de CDI (1,2 eq). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, se separó el THF por destilación y se sustituyó por 40 ml de DMSO. Se obtuvo así una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) en DMSO.

#### Formación de roflumilast

Se añadieron 50 ml de DMSO a 7,58 g de 3,5-dicloropiridin-4-amina (III) (1,2 eq) y 16,47 g de CsF (2,8 eq). La mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 3 h. Se obtuvo una suspensión.

Se cargó lentamente una disolución en DMSO de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) sobre la suspensión previa durante 30 min a una temperatura de 90-95°C. La reacción se dejó que reaccionara a esta temperatura durante 6 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 5,0 con HCl 1 N. Se observó la precipitación de producto y se aisló por filtración. El sólido filtrado se lavó con 100 ml de H<sub>2</sub>O. Después el sólido lavado se secó en un horno de vacío durante 14 h a 50°C. Se obtuvieron 15,3 g de producto bruto y se recristalizó con una mezcla de isopropanol-agua al 90%. El sólido recristalizado se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvieron 13,90 g de roflumilast (88% de rendimiento).

El diagrama de difracción de rayos X concuerda con el del ejemplo 3.

#### Ejemplo 5: Preparación de roflumilast (I)

Preparación de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa)

Se añadieron 30 ml de THF a 5,0 g de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) y 3,77 g de CDI (1,2 eq). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se separó el THF por destilación y se sustituyó por 30 ml de DMSO. Se obtuvo así una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) en DMSO.

#### Formación de roflumilast

Se añadieron 50 ml de DMSO a 4,42 g de 3,5-dicloropiridin-4-amina (III) (1,4 eq) y 15,14 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 eq). La mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 3 h. Se obtuvo una suspensión.

Se añadió lentamente una disolución en DMSO de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) en 30 min sobre la suspensión previa a una temperatura de 90-95°C. La reacción se dejó que reaccionara a esta temperatura durante 6 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 75 ml de agua y el pH se ajustó a pH=2,0 con HCl 1 N. Se observó la precipitación de producto y se aisló por filtración. El sólido filtrado se lavó con 100 ml de H<sub>2</sub>O. El sólido lavado se secó en un horno de vacío durante 14 h a 50°C. Se obtuvieron 5,94 g de producto bruto y se recristalizó con una mezcla de isopropanol-agua al 90%. El sólido recristalizado se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvieron 5,35 g de Roflumilast (68% de rendimiento).

El diagrama de difracción de rayos X está de acuerdo con el del ejemplo 3.

#### Ejemplo 6: Preparación de roflumilast (I)

Preparación de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metanona (IVb)

Se añadieron 15 ml de DMSO a 5,0 g de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) y 3,81 g de CDT (1,2 eq). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se obtuvo así una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metanona (IVb) en DMSO.

#### Formación de roflumilast

Se añadieron 25 ml de DMSO a 3,79 g de 3,5-dicloropiridin-4-amina (III) (1,2 eq) y 8,23 g de CsF (2,8 eq). La mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 3 h. Se obtuvo una suspensión.

Se cargó lentamente una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metanona

(IVb) en DMSO sobre la suspensión previa en DMSO a una temperatura de 90-95°C. La reacción se dejó que reaccionara a esta temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 4,5 con HCl 1 N. Se observó la precipitación de producto y se aisló por filtración. El sólido filtrado se lavó con 100 ml de H<sub>2</sub>O. El sólido lavado se secó en un horno de vacío durante 14 h a 50°C. Se obtuvieron 6,55 g de producto bruto y se recristalizó con una mezcla de isopropanol-agua al 90%. El sólido recristalizado se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvieron 6,15 g de Roflumilast (79% de rendimiento).

El diagrama de difracción de rayos X está de acuerdo con el del ejemplo 3.

#### 10 Ejemplo 7: Preparación de roflumilast (I)

Preparación de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa)

Se añadieron 32 ml de DMSO a 4,0 g de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-benzoico (II) y 3,02 g de CDI (1,2 eq). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se obtuvo así una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) en DMSO.

Formación de roflumilast

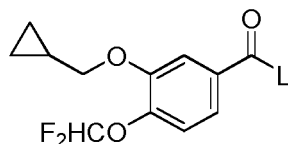
20 Se cargaron 2,78 g de 3,5-dicloropiridin-4-amina (III) y 6,59 g de CsF sobre una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-fenil)(1H-imidazol-1-il)-metanona (IVa) en DMSO, a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90°C y se dejó a esta temperatura durante 6 h. Después de completarse la reacción, se añadieron 100 ml de agua y el pH se ajustó a 6,0 con HCl 1 N. Se observó la precipitación de producto y se aisló por filtración. El sólido filtrado se lavó con 100 ml de H<sub>2</sub>O. El sólido lavado se secó en un horno de vacío durante 14 h a 50°C.

25 Se obtuvieron 5,30 g de producto bruto y se recristalizó con una mezcla de isopropanol-agua al 90%. El sólido recristalizado se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvieron 4,35 g de Roflumilast (70% de rendimiento).

El diagrama de difracción de rayos X está de acuerdo con el del ejemplo 3.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV):

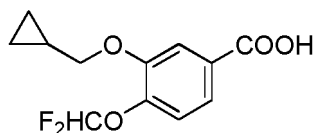


5

(IV)

- donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (e) N,N'-diciclohexilcarbamimidoilo, (f) N,N'-diisopropilcarbamimidoilo, (g) N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamimidoilo, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, o (i) 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, que comprende:

- i) activación de un compuesto de fórmula (II):



(II)

15

- con un agente activante seleccionado, respectivamente, de (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, (e) N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), (f) N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), (g) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y una combinación de uno de los anteriores con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxiftalimida, en un disolvente adecuado, y opcionalmente
- ii) aislar el compuesto de fórmula (IV).

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el agente activante se selecciona de entre (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT) y (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol).

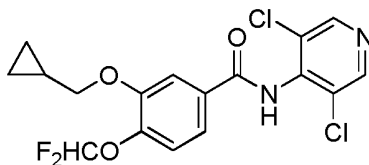
3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde el disolvente de la etapa (i) se selecciona de entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahydrofurano, metil-tetrahydrofurano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, diclorometano, y mezclas de los mismos.

30

4. Uso de los compuestos de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1, para la preparación del compuesto roflumilast.

5. Un procedimiento para preparar roflumilast (I):

35

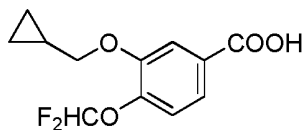


Roflumilast (I)

que comprende:



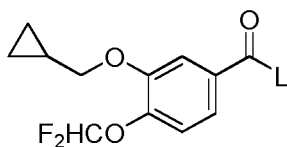
i) activación de un compuesto de fórmula (II):



(II)

5 con un agente activante seleccionado, respectivamente, de (a) carbonildiimidazol (CDI), (b) 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), (c) 1,1'-carbonil-bis-(2-metilimidazol), (d) 1,1'-carbonil-dipiperidina, (e) N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), (f) N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), (g) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y una combinación de uno de los anteriores con (h) N-hidroxisuccinimida o (i) N-hidroxiftalimida, en un disolvente adecuado, para dar el compuesto activado de (II), de fórmula general (IV):

10

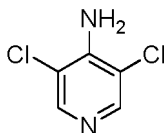


(IV)

15 donde L es, respectivamente, (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (e) N,N'-díciclohexilcarbamimidoiloxi, (f) N,N'-diisopropilcarbamimidoiloxi, (g) N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamimidoiloxi, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo o (i) 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo;

ii) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula (IV); y

iii) reacción del compuesto de fórmula (IV) con 3,5-dicloropiridin-4-amina de fórmula (III),



(III)

20

en presencia de una base inorgánica seleccionada entre hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos y fluoruros alcalinos, en un disolvente adecuado, y opcionalmente, en presencia de un agente de secado, donde las etapas (i) y (ii) se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

25 6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde la proporción del compuesto de fórmula (III) está en el intervalo de 1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (II).

7. El procedimiento según la reivindicación 5 o 6, donde los hidróxidos alcalinos se seleccionan de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio.

30

8. El procedimiento según la reivindicación 5 o 6, donde los carbonatos alcalinos se seleccionan de carbonato de potasio y carbonato de cesio.

9. El procedimiento según la reivindicación 5 o 6, donde el fluoruro alcalino es fluoruro de cesio.

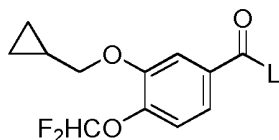
35

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, donde la base inorgánica es hidróxido de sodio o carbonato de cesio, en presencia de un agente de secado, o fluoruro de cesio.

40 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, donde el disolvente en la etapa (iii) se selecciona de entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, diclorometano, y mezclas de los mismos.

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, donde el agente de secado se selecciona de entre sulfato de magnesio y sulfato de sodio.

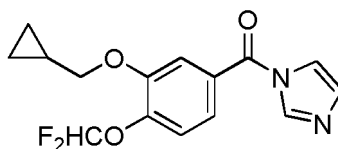
5 13. Un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo, (b) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, (c) 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, (d) piperidin-1-ilo, (h) 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo o (i) 1,3-dioxoisindolin-2-ilo.

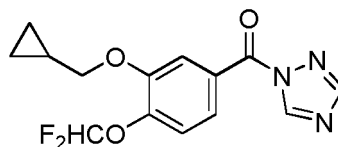
14. El compuesto según la reivindicación 13, donde L es (a) 1H-imidazol-1-ilo, de fórmula (IVa):



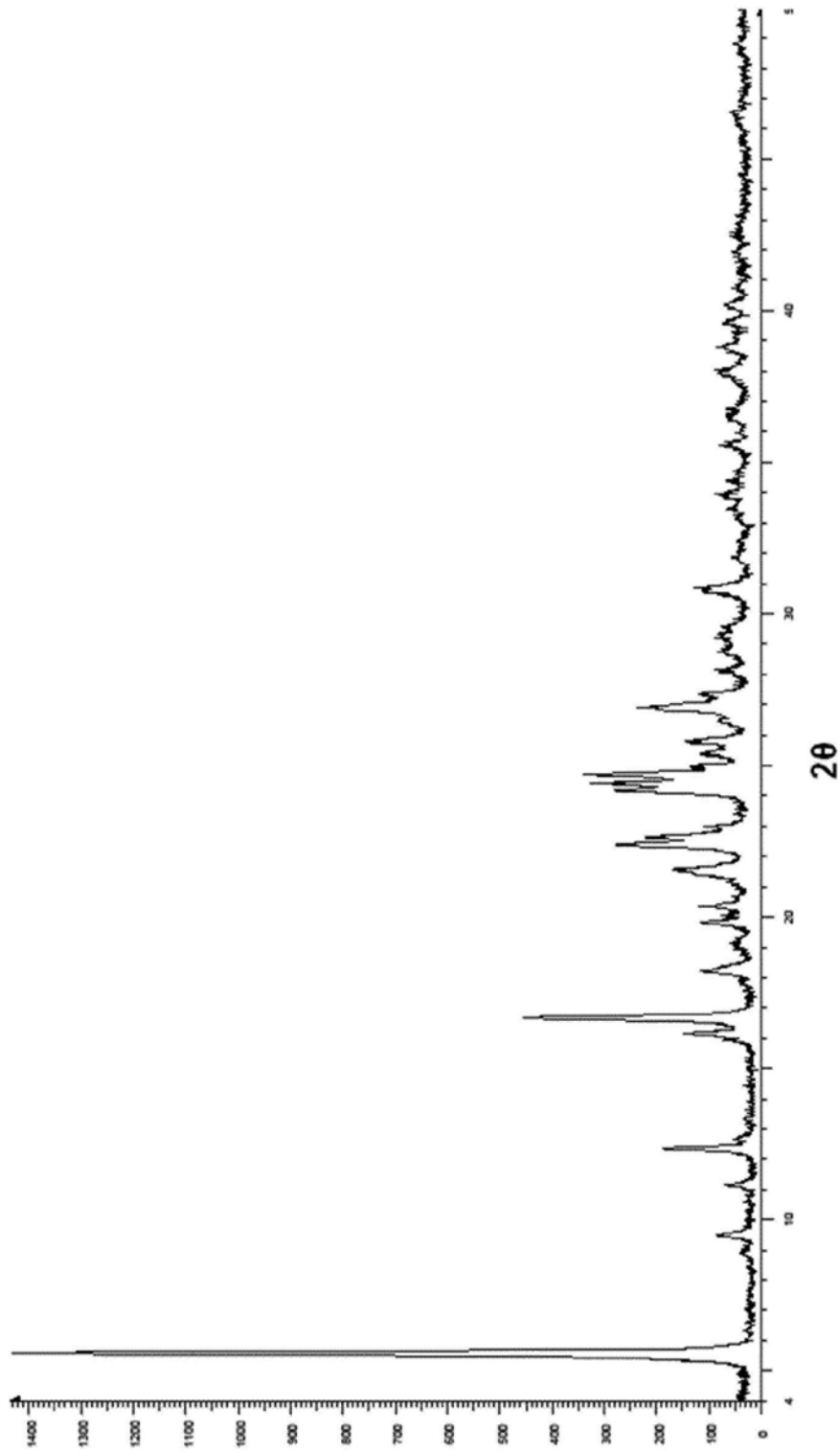
(IVa)

15

15. El compuesto según la reivindicación 13, donde L es (a) 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, de fórmula (IVb):



(IVb)



**Fig. 1**