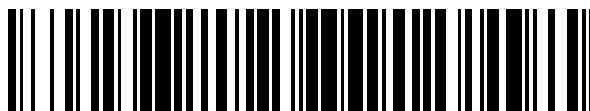


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 991**

51 Int. Cl.:

C07B 43/08 (2006.01)
C07C 209/50 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)
C07C 235/46 (2006.01)
C07C 255/33 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 253/20 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/IN2013/000447**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013512**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13819917 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2874980**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo**

30 Prioridad:

19.07.2012 IN CH29262012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2018

73 Titular/es:

LAURUS LABS LIMITED (100.0%)
2nd Floor, Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills
Hyderabad 500034, IN

72 Inventor/es:

MUDDLURU, HARI KRISHNA y
MADHAVARAM, SHANKAR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 658 991 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

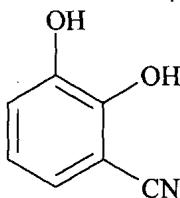
Procedimiento mejorado para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una síntesis en un paso de 2,3-dihidroxibenzonitrilo a partir del ácido 2,3-dialcoxibenzoico sin aislamiento de ningún intermedio.

Antecedentes de la invención

10 Los compuestos de catecol sustituidos tienen una gran importancia comercial en la síntesis de compuestos farmacéuticos. El 2,3-dihidroxibenzonitrilo de fórmula I, un compuesto de catecol sustituido es un material de partida importante para la preparación de una serie de compuestos heterocíclicos valiosos medicinalmente importantes. El 2,3-dihidroxibenzonitrilo es el material de partida clave para la desferriocina y sus análogos. La desferriocina (DFT) es un quelante de hierro eficaz por vía oral, con una gran afinidad y selectividad para el hierro similar a la de la desferrioxamina (DFO), que se ha demostrado clínicamente que posee actividad antineoplásica. Por lo tanto la producción comercial de 2,3-dihidroxibenzonitrilo es sumamente importante.



15 Fórmula I

Varios procedimientos convencionales para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo están disponibles en la bibliografía. Varios otros procedimientos en la bibliografía citan la preparación de 2,3-dihidroxi-benzonitrilo a partir de diferentes materiales de partida (compuestos de catecol sustituidos). Un procedimiento prácticamente más adecuado para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo es a partir del precursor correspondiente, el ácido 2,3-dialcoxibenzoico. Una persona experta en la técnica espera que el procedimiento proceda desde el haluro de ácido, amida, nitrilo y desalquilación, en donde la etapa de desalquilación es obligatoria para obtener el compuesto del título. *Chemical and Pharmaceutical bulletin vol. 58, 11, 2010, 1552-1553*, divulga un procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo a partir de 2,3-dihidroxibenzaldehído en presencia de ácido fórmico, clorhidrato de hidroxilamina y formiato de sodio.

25 El *European Journal of Organic Chemistry 11, 2006, 2513-2516* describe el procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo a partir de 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído. La conversión oxidativa de aldehídos a nitrilos y desprotección de grupos hidroxilo está hecha en presencia de 2,2 equivalentes de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano y en un disolvente muy polar 1,3-dimetil-2-imidazolidinona a 185° C en un tubo sellado.

30 Varias revisiones han sido descritas para la desprotección de los éteres fenólicos. Por ejemplo, los éteres fenólicos metílicos se han desprotegido para eliminar el resto de metilo usando un haluro de hidrógeno tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno bajo condiciones muy ácidas; se forman productos de color muy oscuro en estas reacciones. Además, los compuestos fenólicos reaccionan adicionalmente con los compuestos halogenados utilizados creando así un inconveniente importante para esta ruta.

35 El uso de ácidos de Lewis tales como el cloruro de aluminio o bromuro de aluminio para la desalquilación es bien conocido en la técnica. El documento de patente de Estados Unidos N° 7.253.324 da a conocer un procedimiento de poli O-desalquilación de compuestos aromáticos alcoxi utilizando un complejo de cloruro de aluminio-N,N-dimetilanilina. Sin embargo la patente está restringida en cuanto a la fabricación de polifenoles tales como el Resveratrol, Oxirresveratrol y Gnetol.

40 Un procedimiento convencional para producir 2,3-dihidroxibenzonitrilo a partir de 2,3-dimetoxibenzonitrilo se describe en el *Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, N° 3, 821-831*. El procedimiento descrito parece ser la técnica anterior más próxima que implica la desmetilación en presencia de tribromuro de boro en diclorometano.

45 El tribromuro de boro es un líquido incoloro fumante muy sensible la humedad y se descompone en el aire con desprendimiento de HBr. Se almacena en una atmósfera inerte seca y se transfiere mediante una jeringa o por medio de un tubo de Teflón en las reacciones. Reacciona violentamente con disolventes próticos tales como el agua y alcoholes. En vista de esto, el procedimiento anteriormente mencionado para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo es menos que completamente satisfactorio en vista de los reactivos peligrosos, difíciles de manejar, caros, temperaturas más bajas, tiempos de reacción largos, procedimientos de elaboración tediosos, no susceptibles para procedimientos a gran escala y de bajo rendimiento de reacción, lo que limita su uso en la

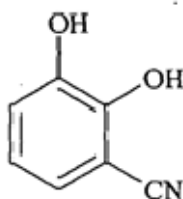
producción a escala comercial.

- 5 A pesar de todos los avances anteriores, los métodos disponibles para la síntesis de 2,3-dihidroxiacetofenona a partir del ácido 2,3-dialcoxibenzoico que proceden a través de intermedios conocidos, tales como el correspondiente cloruro de 2,3-dialcoxibenzoilo, 2,3-dialcoxibenzamida, 2,3-dialcoxibenzonitrilo siguen siendo de mano de obra intensiva, que consume tiempo y ambientalmente desfavorables. Los productos intermedios aislados están sin embargo disponibles en la bibliografía, en donde el aislamiento de los intermedios consume tiempo y no es prácticamente adecuado para una escala de fabricación. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de un procedimiento simple, de coste efectivo, industrialmente factible y escalable para la síntesis de 2,3-dihidroxiacetofenona que evite las dificultades antes mencionadas.
- 10 Los presentes inventores encontraron por lo tanto un enfoque alternativo para la preparación de 2,3-dihidroxiacetofenona que implica una síntesis en un paso a partir del ácido 2,3-dialcoxibenzoico sin aislar ningún intermedio y que también implica el uso de un complejo de sal de aluminio-amina en el procedimiento de desalquilación.

Compendio de la invención

- 15 La presente invención abarca un procedimiento en un paso para la preparación de 2,3-dihidroxiacetofenona con elevado rendimiento y calidad del producto.

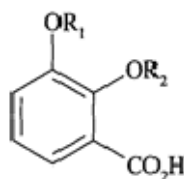
Según una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento en un paso para la preparación de 2,3-dihidroxiacetofenona de fórmula I,



Fórmula (I)

- 20 Que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto de ácido de fórmula (II)

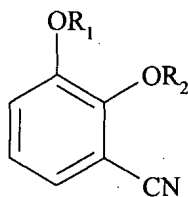


Fórmula II

- 25 en donde R₁ y R₂ independientemente representan un grupo alquilo C₁₋₄, con un reactivo de halogenación adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener el correspondiente haluro de ácido benzoico,

b) hacer reaccionar el compuesto de haluro de ácido benzoico resultante con una fuente de amoníaco para obtener la correspondiente amida de fórmula III;

- 30 c) tratar el compuesto de amida con un reactivo deshidratante adecuado para obtener el compuesto de dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV, y



Fórmula IV

d) desalquilar el compuesto de dialcoxibenzonitrilo resultante con un agente desalquilante adecuado; en donde las etapas a) a d) se llevan a cabo en una sola etapa sin aislar ningún intermedio.

5 Según una segunda forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento en un paso para la preparación de 2,3-dihidroxi-benzonitrilo, que comprende las etapas de:

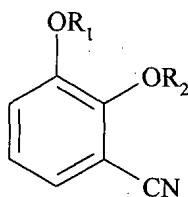
a) hacer reaccionar un compuesto ácido de fórmula II, en donde R_1 y R_2 independientemente representan un grupo alquilo C_{1-4} con un reactivo de halogenación adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener el correspondiente haluro de ácido benzoico,

10 b) inactivar el compuesto haluro de ácido benzoico resultante en una solución de amoníaco acuoso para obtener la correspondiente amida de fórmula III,

c) tratar la solución resultante de compuesto de amida con un reactivo deshidratante adecuado para obtener el compuesto dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV, y

d) desalquilar la solución resultante del compuesto dialcoxibenzonitrilo con un complejo de sal de aluminio-amina para obtener el 2,3-dihidroxi-benzonitrilo de fórmula I.

15 Según una tercera forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxi-benzonitrilo de fórmula I, que comprende: desproteger el compuesto dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV; en donde R_1 y R_2 independientemente representan H o un grupo alquilo C_{1-4} , con un agente desalquilante adecuado en un disolvente orgánico adecuado, en donde el agente desalquilante es un complejo de sal de aluminio-amina.



20 Fórmula IV

Según una cuarta forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxi-benzonitrilo de fórmula I, que comprende: desproteger el compuesto dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV; en donde R_1 y R_2 independientemente representan un grupo alquilo C_{1-4} , con un complejo de sal de aluminio-amina en un disolvente orgánico adecuado, en donde la sal de aluminio se selecciona del grupo que comprende cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, yoduro de aluminio y similares, y mezclas de los mismos; y la amina es un compuesto de fórmula $NRaRbRc$;

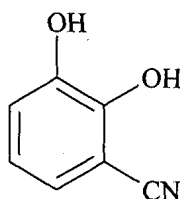
25 en donde:

30 Ra , Rb y Rc representan independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, un grupo alcohol C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o Ra , Rb o Rc pueden formar un anillo cíclico con nitrógeno.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento en un paso para la preparación de 2,3-dihidroxi-benzonitrilo a partir de un ácido 2,3-dialcoxibenzoico adecuado para la preparación a gran escala.

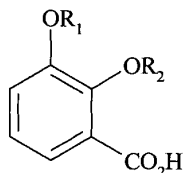
35 Según una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento en un paso para la síntesis de 2,3-dihidroxi-benzonitrilo de fórmula I,



Fórmula I

que comprende las etapas de:

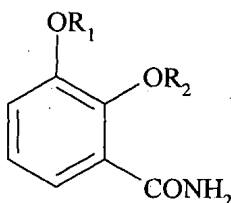
a) hacer reaccionar un compuesto ácido de fórmula II



Fórmula II

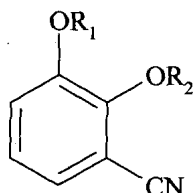
5 en donde R₁ y R₂ independientemente representan un grupo alquilo C₁₋₄, con un reactivo de halogenación adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener el correspondiente haluro de ácido benzoico,

b) hacer reaccionar el compuesto de haluro de ácido benzoico resultante con una fuente de amoníaco para obtener la correspondiente amida de fórmula III;



Fórmula III

10 c) tratar el compuesto de amida con un reactivo deshidratante adecuado para obtener el compuesto de dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV, y

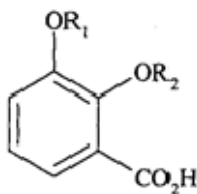


Fórmula IV

15 d) desalquilar el compuesto de dialcoxibenzonitrilo resultante con un agente desalquilante adecuado.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento en un paso para la síntesis de 2,3-dihidroxibenzonitrilo de Fórmula I, en donde todo el procedimiento se lleva a cabo en una sola etapa sin aislamiento de ningún producto intermedio del procedimiento.

En una forma de realización preferida, el compuesto de partida de fórmula II es



Fórmula II

20 en donde R₁ y R₂ independientemente representan un grupo alquilo C₁₋₄; preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo; más preferiblemente R₁ y R₂ son metilo.

25 El material de partida, un compuesto de fórmula II, es conocido en la técnica y se puede preparar por cualquier método conocido, por ejemplo el compuesto de partida de Fórmula II se pueden sintetizar como se divulga en el *Journal of the American Chemical Society* vol. 62; (1940), 1963-1965 o *Synthetic Communications*; vol. 25, N°. 14,

(1995), 2121-2134.

- 5 En una forma de realización de la presente invención, la halogenación del ácido 2,3-dialcoxibenzoico, preferiblemente el ácido 2,3-dimetoxibenzoico, de la etapa antes mencionada puede llevarse a cabo utilizando un agente de halogenación adecuado. El agente de halogenación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo. Más preferiblemente, el agente de halogenación puede ser o bien cloruro de tionilo u oxiclorigenato de fósforo.
- La halogenación del ácido 2,3-dimetoxibenzoico de la etapa a puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado para la halogenación se selecciona del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano y dioxano, y preferiblemente diclorometano.
- 10 La halogenación del ácido 2,3-dimetoxibenzoico se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 50° C; más preferiblemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 35° C.
- Opcionalmente se puede añadir una cantidad catalítica de un reactivo de amida a la reacción de halogenación. El reactivo de amida adecuado es la dimetilformamida.
- 15 Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción obtenida en la etapa (a) como tal se puede tratar con una fuente de amoniaco para obtener la 2,3-dimetoxibenzamida de fórmula III.
- La fuente de amoniaco de la etapa (b) se selecciona del grupo que comprende gas de amoniaco, cloruro de amonio o amoniaco acuoso; preferiblemente amoniaco acuoso.
- En una forma de realización preferida, la solución de la etapa de reacción a) se puede inactivar añadiéndola a una solución acuosa de amoniaco preparada previamente a una temperatura de aproximadamente 0° C a aproximadamente 30° C; más preferiblemente de aproximadamente 10° C a aproximadamente 15° C para obtener la 2,3-dimetoxibenzamida de fórmula III.
- 20 Después de la terminación de la reacción de la etapa b), las capas orgánicas y acuosas se pueden separar y la capa orgánica se concentra a una temperatura de aproximadamente 45-50° C para obtener la Fórmula III como un residuo oleoso, que adicionalmente diluido con un disolvente orgánico adecuado inmisible con el agua y por medio de la co-distilación del disolvente a una temperatura de aproximadamente 55-60° C hasta que el contenido de humedad de la solución de reacción llegue a aproximadamente 0,5% permite proceder a la etapa c).
- 25 El disolvente orgánico inmisible en agua adecuado incluye, pero no se limita a ésteres tales como el acetato de metilo, acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano; y sus mezclas; preferiblemente el tolueno.
- 30 La etapa c) de la etapa anteriormente mencionada incluye tratar la solución del compuesto de amida obtenido en la etapa b) con un reactivo deshidratante adecuado para obtener el compuesto de dimetoxibenzonitrilo de fórmula IV.
- El reactivo de deshidratación usado se selecciona del grupo que consiste de cloruro de oxialoilo, bromuro de oxialoilo, yoduro de oxialoilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, triyoduro de fósforo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, yoduro de tionilo, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, cloruro de oxifósforo, diclorofosfato de etilo; preferiblemente cloruro de tionilo, oxiclorigenato de fósforo; más preferiblemente oxiclorigenato de fósforo.
- 35 La deshidratación de la 2,3-dimetoxibenzamida de la etapa (c) se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 90° C; más preferiblemente de aproximadamente 75° C a aproximadamente 85° C.
- 40 Después de la terminación de la reacción de deshidratación, la masa de reacción obtenida en la etapa (c) se puede inactivar por inmersión en agua y separación de las capas acuosa y orgánica. La capa orgánica resultante que contiene el producto puede ser sometida a destilación azeotrópica a una temperatura de aproximadamente 95-120° C; preferiblemente a aproximadamente 105-115° C para eliminar el agua de la capa orgánica y la capa orgánica obtenida que contiene el compuesto de dimetoxibenzonitrilo de fórmula IV se puede seguir procesando directamente en la reacción de desalquilación de la etapa d).
- 45 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo de fórmula I, que comprende desproteger el compuesto de dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV; en donde R₁ y R₂ independientemente representan un grupo alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo, tal como se obtiene por el procedimiento descrito anteriormente o se puede obtener mediante cualquier procedimiento conocido, tal como material de partida o como un intermedio con un agente desalquilante adecuado en un disolvente orgánico adecuado.
- En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo de fórmula I, que comprende: desproteger el compuesto de dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV;

preferiblemente el compuesto de dimetoxibenzonitrilo de fórmula IV obtenido por cualquier procedimiento conocido u obtenido por el procedimiento que se describió anteriormente, con un agente desalquilante adecuado en un disolvente orgánico adecuado, en donde el agente desalquilante es un complejo de sal de aluminio-amina.

5 La sal de aluminio incluye, el cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, yoduro de aluminio, y mezclas de los mismos; preferiblemente el cloruro de aluminio.

La amina en el procedimiento anterior puede ser un compuesto de la Fórmula NRaRbRc;

en la que:

10 Ra, Rb y Rc representan independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, un grupo alcohol C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o Ra, Rb o Rc pueden formar un anillo cíclico con nitrógeno.

La amina puede estar en la forma de amina libre o en su forma de sal aceptable.

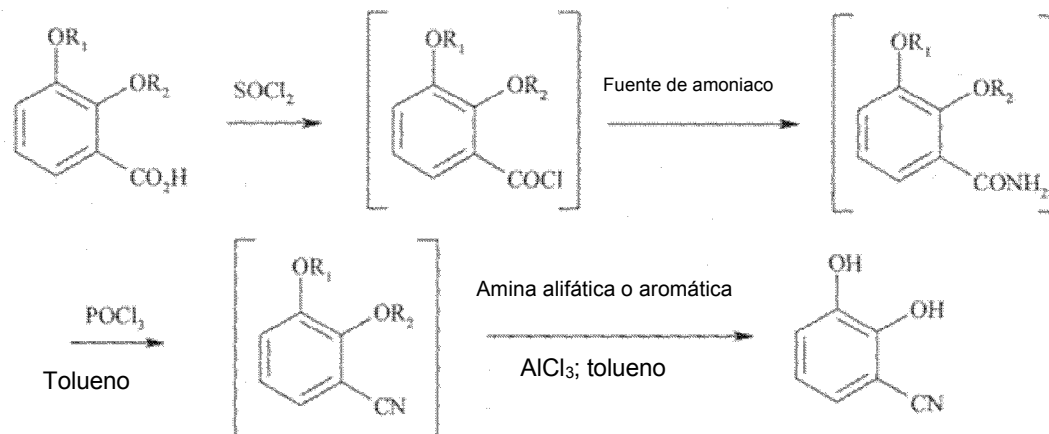
15 El grupo alquilo lineal o ramificado incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etilhexilo y similares; el grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado incluye un grupo etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo o hexenilo; el grupo alcohol C₁-C₆ incluye metanol, etanol, propanol, butanol; el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ incluye ciclopropilo, ciclohexilo; el grupo cicloalquilalquilo incluye un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropilmetilo o ciclohexilmetilo; el grupo arilo incluye fenilo, naftilo, indenilo o antraceniilo; y el aralquilo incluye bencilo, 1-feniletilo, naftalenilmetilo o 1-naftaleniletilo.

20 Preferiblemente, la amina se puede seleccionar del grupo que consiste en dietilamina, diisopropilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dialilamina, alilmetilamina, difenilamina, dibencilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, benciletilamina, metilbencilamina, N,N-dimetiletilamina, N,N-dietilmetilamina, N,N-dimetilbutilamina, diciticlopropilamina, diciticlohexilamina, N-t-butilciclohexilamina, N-isobutilciclohexilamina, di(2-etilhexil)amina, diciticlohexilmetilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-N-etilanilina, N-metil-N-isopropilanilina, 1-N,N-dimetilnaftaleno, 2-N,N-dimetil naftaleno, 2,6-lutidina y mezclas de los mismos; más preferiblemente, la amina es la trietilamina o dimetilalanilina.

25 El disolvente orgánico adecuado para la desalquilación incluye ésteres, cetonas, amidas, nitrilos, éteres, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos. Los ésteres incluyen el acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo; las cetonas incluyen la acetona, metilisobutilcetona, metiletilcetona; las amidas incluyen la dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona; los nitrilos incluyen el acetonitrilo, propionitrilos; los éteres incluyen el tetrahidrofurano, éter dimetilico, éter diisopropilico, metil butil éter terciario, 1,4-dioxano; los hidrocarburos halogenados incluyen el cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono; los hidrocarburos aromáticos incluyen el tolueno, xileno.

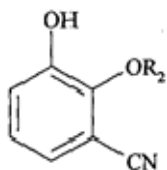
30 Preferiblemente, el disolvente se selecciona o de entre cualquiera de los disolventes alifáticos clorados tales como el cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o de los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xilenos; Preferiblemente, el disolvente adecuado es el tolueno.

35 Todo el procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo a partir del ácido 2,3-dialcoxibenzoico está representado esquemáticamente como sigue:

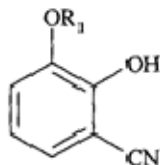


40 Otro aspecto de la invención, se refiere a la formación de impurezas de benzonitrilo monodesalquiladas en las limitaciones especificadas, mejorando así la pureza y el rendimiento del 2,3-dihidroxibenzonitrilo. Las impurezas

monodesalquiladas como se citan en este documento se representan como sigue:



(Impureza A)



(impureza B)

- 5 El procedimiento de la presente invención proporciona ventajosamente 2,3-dihidroxi-benzonitrilo de una pureza relativamente alta, es decir, una pureza mayor que o igual a aproximadamente 99% como se mide por HPLC, y más preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 99,5%; y sustancialmente libre de impurezas A y B.

Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente libre" se refiere a 2,3-dihidroxi-benzonitrilo que tiene menos de 0,1% por HPLC de impureza A o impureza B; particularmente menos de 0,05% por HPLC de impureza A o impureza B.

- 10 La presente invención proporciona 2,3-dihidroxi-benzonitrilo, obtenido por el procedimiento anterior, analizado utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC") con las condiciones descritas a continuación:

Columna	Inertsil ODS 3V (150x4,6) mm, 5 µm
Temperatura de la columna	30° C
Fase móvil	Fase móvil-A 10mM KH ₂ PO ₄ pH ajustado a 3,0 con ácido ortofosfórico Fase móvil-B: acetonitrilo
Diluyente	Agua: Acetonitrilo (1:1)
Velocidad de flujo	1,0 ml/minuto
Longitud de onda	210 nm
Volumen de la inyección	10 µm
Tiempo de análisis	30 minutos

Las ventajas de la presente invención de esta forma abarcan:

1. Un procedimiento de costo efectivo,
- 15 2. Ahorro de tiempo del procedimiento, ya que no implica ningún aislamiento de los productos intermedios, lo que aumentaría el consumo de más tiempo durante los aislamientos,
3. Industrialmente viable para mayor escala.
4. Disminución del perfil de impurezas.

- 20 El procedimiento de la presente invención comprende opcionalmente, una etapa de recogida del 2,3-dihidroxi-benzonitrilo de la mezcla de reacción mediante al menos un procedimiento seleccionado de precipitación, recristalización, o destilación.

El procedimiento anterior de esta forma mencionada anteriormente, para preparar 2,3-dihidroxi-benzonitrilo es un material de partida útil para la preparación de diversos compuestos heterocíclicos.

Ejemplos

- 25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica practicar la invención y son meramente ilustrativos de la invención.

Ejemplo 1:

Preparación del ácido 2,3-dihidroxibenzoico a partir del ácido 2,3-dimetoxibenzoico

A una solución agitada del ácido 2,3-dimetoxibenzoico (100 g; 0,549 moles) en diclorometano (500 ml) y una cantidad catalítica de DMF (~ 2 ml) a una temperatura de aproximadamente 30-35° C, se añadió cloruro de tionilo (130,6 g; 1,102 moles) y se agitó durante un período de dos horas. La reacción se controló por CCF para la visualización del material de partida (no más de 5%). Si la reacción no se completó se añadió cloruro de tionilo (9,8 g; 0,823 moles). Después de que se completó la reacción, la masa de reacción se inactivó con solución de amoníaco acuoso enfriado a -5° C (580 ml) a una temperatura inferior a 15° C bajo agitación. La masa de reacción se agitó a temperatura de 30-35° C durante un período de 30 minutos. La fracción orgánica separada se concentró bajo destilación atmosférica por debajo de 50° C, se cargó tolueno (100 ml) y se destiló conjuntamente hasta que el contenido de humedad de la masa de reacción llegó a ser menos de 0,5%. El compuesto de benzamida obtenido se disolvió en tolueno (500 ml) a temperatura de aproximadamente 30-35° C. Se añadió a la masa de reacción POCl₃ (126,3 g; 0,824 moles). La temperatura de la masa de reacción se elevó a 80-85° C y se mantuvo durante un período de 1-2 horas para la finalización de la reacción (el progreso de la reacción se controló por HPLC hasta que la benzamida (no era más de 1,0%). Si no se hubo completado la reacción, se añadió una segunda cantidad de POCl₃ (10,1 g; 0,06 moles) a 30-35° C. La masa de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 30-35° C tras la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se añadió a agua fría (1000 ml) a 0-5° C. La fracción orgánica se separó y se lavó con solución al 8% de bicarbonato de sodio. La fracción orgánica se separó y se destiló el azeótropo a 110-115° C (hasta que el contenido de humedad no fue más de 0,2%), después de alcanzar el contenido de humedad a límite normal se enfrió la temperatura de la masa de reacción a 40° C y el volumen de la masa de reacción se destiló a vacío a una temperatura de 40-50° C hasta que se convirtió en ~ 3 volúmenes. Después de la destilación se enfrió la temperatura de la masa de reacción a 30-35° C. En otro matraz de fondo redondo se cargó tolueno (160 ml), trietilamina (199,7 g; 1,977 moles) a 30-35° C y se agitó durante 10 minutos. Se cargo cloruro de aluminio (52,7 g x 5; 1,977 moles) en cinco lotes con un espacio de 10 minutos entre cada adición (la adición de cloruro de aluminio puede elevar la temperatura a 45-50° C). La temperatura de la masa de reacción se elevó a 70-75° C aproximadamente y se añadió la masa de reacción anterior (compuesto metoxi) durante 30 minutos manteniendo la masa de reacción a 70-75° C durante 8 horas. El progreso de la reacción se controló por HPLC (hasta un contenido de 2,3-dimetoxibenzonitrilo del 0,25% y un contenido de 3-metoxi-2-hidroxibenzonitrilo del 0,2%). Si no se hubo completado la reacción se añadió una segunda porción de trietilamina (27,7 g; 0,27 moles) y cloruro de aluminio (36,6 g; 0,27 moles). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 30-35° C y se inactivó con HCl acuoso enfriado (preparado por adición de agua (500 ml) y HCl concentrado (500 ml)) a 15° C. Se agitó la masa de reacción a 25-30° C durante aproximadamente 30 minutos, se filtraron los sólidos obtenidos y las capas acuosa y orgánica se separaron. Se cargó MIBK (320 ml) para los sólidos y se cargó por encima de la capa acuosa, se filtró a través de celita y se separó la capa acuosa y la capa orgánica. A la capa acuosa se añadió MIBK (320 + 160 ml) para su extracción. A la capa orgánica combinada se añadió 20% de solución de cloruro de sodio para su lavado, y la capa orgánica se destiló como azeótropo a 110° C para eliminar el agua (contenido de humedad no más de 0,2%). Se enfrió la temperatura de la masa de reacción a 30° C y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras/1 micra. Se añadió al filtrado 1% de EDTA (400 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de un paño de 10 micras. La fracción orgánica se decantó y se destiló para obtener el residuo. El residuo se trató con diclorometano (400 ml) y el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío durante 6 horas a 60-65° C para obtener el compuesto del título 2,3-dihidroxibenzonitrilo. (56 g, rendimiento del 75,4%)

Pureza por HPLC 99,81%;

Impureza A: 0,05%

Impureza B: 0,07%

Ejemplo 2:

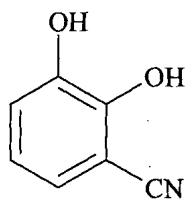
Preparación del ácido 2,3-dihidroxibenzoico a partir del ácido 2,3-dimetoxibenzoico.

A una solución agitada de ácido 2,3-dimetoxibenzoico (250 g; 1,372 moles) en diclorometano (1250 ml) y una cantidad catalítica de DMF (~ 5 ml) a una temperatura de aproximadamente 25-30° C, se añadió cloruro de tionilo (326,5 g; 2,745 moles) y se agitó durante un período de dos horas. Una vez finalizada la reacción, la masa de reacción se añadió a la solución acuosa de amoníaco (1,450 ml) superenfriada a una temperatura de aproximadamente 0-5° C con agitación. La masa de reacción se agitó a temperatura de 0-5° C durante un período de 60 minutos. La fracción orgánica separada se concentró por destilación a presión atmosférica por debajo de 50° C, seguida por destilación azeotrópica con adición de tolueno (250 ml) al concentrado. El compuesto de benzamida obtenido se disolvió en tolueno (1250 ml) a temperatura alrededor de 25-30° C. Se añadió al compuesto de benzamida en tolueno como anteriormente, POCl₃ (340,2 g; 2,3 moles). La temperatura de la masa de reacción se elevó a 75-80° C y se mantuvo durante un período de 1-2 horas para la finalización de la reacción. La masa de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25-30° C tras la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se añadió a agua fría (2500 ml) a 0-5° C. La fracción orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La fracción orgánica se separó y se destiló a vacío a una temperatura de 40-50° C. El

- 5 compuesto de benzonitrilo se disolvió en tolueno (475 ml) a temperatura ambiente, se añadió a una solución de tolueno (675 ml) que contenía dimetilanilina (498,36 g; 4,11 moles), y cloruro de aluminio anhidro (549,02 g; 4,11 moles). La masa de reacción se elevó a una temperatura de aproximadamente 110 a 120° C y se mantuvo así hasta que la reacción se completó alrededor de 1-2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso a una temperatura por debajo de 20° C (preferiblemente 0-5° C). Se añadió a la masa de reacción enfriada inactivada MIBK y se agitó. La fracción orgánica se separó y se trató con agua; y solución de salmuera individualmente. La fracción orgánica se separó y se destiló para obtener el residuo. El residuo se trató con diclorometano y el sólido obtenido se filtró y se secó bajo vacío en un período de 6 horas a 55-60° C para obtener el compuesto del título 2,3-dihidroxibenzonitrilo (127g, rendimiento sobre el total de ~ 70%)
- 10 Pureza por HPLC 99,68%;
Impureza A: 0,07%
Impureza B: 0,10%

REIVINDICACIONES

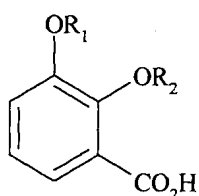
1. Un procedimiento en un paso para la preparación de 2,3-dihidroxiacetofenona de la fórmula I



Fórmula I

5 que comprende las etapas de:

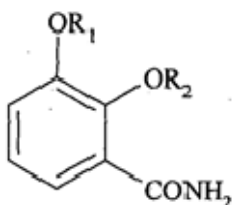
a) hacer reaccionar un compuesto ácido de fórmula (II)



Fórmula II

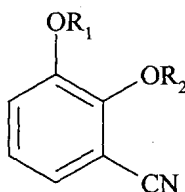
10 en donde R₁ y R₂ independientemente representan un grupo alquilo C₁₋₄, con un reactivo de halogenación adecuado en presencia de un disolvente adecuado para obtener el haluro de ácido benzoico correspondiente,

b) hacer reaccionar el compuesto de haluro de ácido benzoico resultante con una fuente de amoníaco para obtener la amida correspondiente de fórmula III



Fórmula III

15 c) tratar el compuesto de amida con un reactivo de deshidratación adecuado para obtener el compuesto de dialcoxibenzonitrilo de fórmula IV, y



Fórmula IV

20 d) desalquilar el compuesto de dialcoxibenzonitrilo resultante con un agente desalquilante adecuado en un disolvente orgánico adecuado;

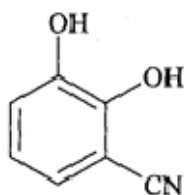
en donde las etapas a) a d) se llevan a cabo en un solo paso sin aislar ningún intermedio.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el alquilo C₁₋₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el agente de halogenación se selecciona del grupo que consiste de tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicluro de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo.

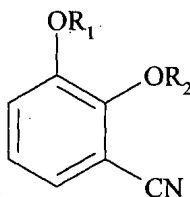
25

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el disolvente adecuado para la halogenación se selecciona del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la fuente de amoníaco se selecciona del grupo que comprende amoníaco gas, cloruro de amonio o amoníaco acuoso.
- 5 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el reactivo deshidratante se selecciona del grupo que consiste de cloruro de oxaloilo, bromuro de oxaloilo, yoduro de oxaloilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, triyoduro de fósforo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, yoduro de tionilo, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, oxiclóruo de fósforo y diclorofosfato de etilo.
- 10 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el agente desalquilante es el complejo de sal de aluminio-amina.
8. Un procedimiento para la preparación de 2,3-dihidroxibenzonitrilo de la fórmula I



Fórmula I

- 15 que comprende: desproteger el compuesto de dialcoxibenzonitrilo de la fórmula IV; en donde R_1 y R_2 independientemente representan un grupo alquilo C_{1-4} , con el complejo de sal de aluminio-amina en un disolvente orgánico adecuado.



Fórmula IV

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el alquilo C_{1-4} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo.
10. El procedimiento de la reivindicación 7 o 8, en donde la sal de aluminio se selecciona del grupo que consiste en cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y yoduro de aluminio.
11. El procedimiento de la reivindicación 7 o 8, en donde la amina se selecciona de un compuesto de la fórmula $NRaRbRc$;
- 25 en donde:
- Ra, Rb y Rc representan independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, un alcohol C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o Ra, Rb o Rc pueden formar un anillo cíclico con nitrógeno.
12. El procedimiento de la reivindicación 7 o 8, en donde la amina se selecciona del grupo que consiste en dietilamina, diisopropilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dialilamina, alilmetilamina, difenilamina, dibencilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, benciletilamina, metilbencilamina, N,N-dimetiletilamina, N,N-dietilmetilamina, N,N-dimetilbutilamina, dicitlopropilamina, dicitlohexilamina, N-t-butilciclohexilamina, N-isobutilciclohexilamina, di (2-etilhexil)amina, dicitlohexilmetilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-N-etilanilina, N-metil-N-isopropilanilina, 1-N,N-dimetilnaftaleno, 2-N,N-dimetilnaftaleno y 2,6-lutidina.
13. El procedimiento de la reivindicación 7 o 8, en donde el complejo de sal de aluminio-amina es un complejo de cloruro de aluminio-N,N-dimetilanilina o un complejo de cloruro de aluminio-trietilamina.
14. El procedimiento de la reivindicación 7 o 8, en donde el disolvente orgánico adecuado para la desalquilación se selecciona del grupo que consiste de ésteres, cetonas, amidas nitrilos, éteres, hidrocarburos halogenados,

hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos.

15. Un procedimiento para la preparación de un análogo de desazadesferritocina que comprende las etapas de:

- 5
- i) preparar el 2,3-dihidroxibenzonitrilo según el procedimiento definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y
 - ii) convertir el 2,3-dihidroxibenzonitrilo obtenido en la etapa (i) en el análogo de desazadesferritocina.