

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 050**

51 Int. Cl.:

C07C 231/06 (2006.01)
C07C 237/44 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 253/14 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013 PCT/US2013/063995**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14062428**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013 E 13779704 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2906530**

54 Título: **Procesos para la síntesis de la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y otros compuestos de benzamida**

30 Prioridad:

15.10.2012 US 201261713688 P
07.08.2013 US 201361863193 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2018

73 Titular/es:

ALBEMARLE CORPORATION (100.0%)
451 Florida Street
Baton Rouge, LA 70801, US

72 Inventor/es:

THAKKAR, AMIT;
ZEILER, ANDREW, G.;
SKUFCA, ANTHONY, F.;
SPRINGER, JAMES, J.;
ASSINK, BRYCE, K. y
LOZANOV, MARIO, E.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 664 050 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

Procesos para la síntesis de la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y otros compuestos de benzamida

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a procedimientos para la síntesis de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y otros compuestos de benzamida.

Antecedentes

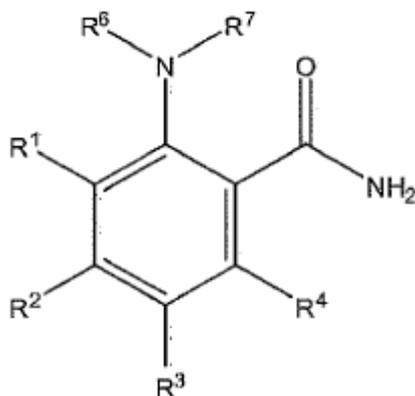
10 Los compuestos de benzamida se usan como intermedios para la síntesis de muchos fármacos terapéuticos farmacéuticos. En particular, se informó la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida como un intermedio en la Patente de los Estados Unidos No. 3,966,965 para la síntesis de derivados del ácido oxámico para la prevención de la hipersensibilidad en reacciones alérgicas. Patentes más recientes describen este compuesto como un intermediario valioso en el camino a nuevos agentes cardiovasculares (documentos U.S. 2008/0188467 y WO2008/92231 de Resverlogix Corp.).

15 La 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida se ha preparado a partir de anhídrido 4,6-dimetoxiisatoico. El anhídrido 4,6-dimetoxiisatoico se preparó, a su vez, mediante una reacción de ácido 4,6-dimetoxiantranílico con fosgeno (Patente de los Estados Unidos No. 4,191,840 y Org. Synth. 1947, 27, 45). Una ruta diferente convierte la 3,5-dimetoxianilina en su sal de clorhidrato, después de lo cual la sal se hace reaccionar con cloruro de oxalilo para dar 4,6-dimetoxiisatina. La isatina se convierte en el compuesto objetivo mediante un intermedio de carboxilo inestable por reacción con hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno seguido de un acoplamiento mediado por EDCI/HOBt para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (WO 2008/92231).

20 Los procedimientos conocidos para la síntesis de compuestos de benzamida y sus derivados a menudo implican intermedios inestables, procedimientos ineficientes y, en algunos casos, una gran cantidad de etapas, que dan como resultado rendimientos que son inaceptablemente bajos, y costos de fabricación inaceptablemente altos, para uso comercial. Existe una necesidad en la técnica de procedimientos comercialmente viables para fabricar los compuestos de benzamida y sus derivados.

25 La invención

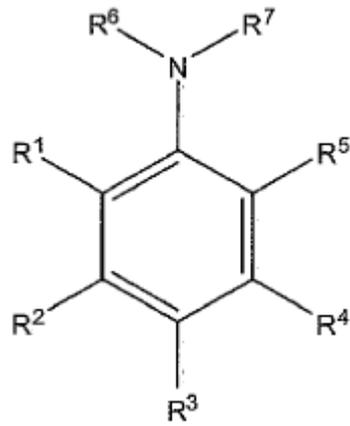
Esta invención satisface las necesidades identificadas anteriormente, al proporcionar procedimientos de producción de al menos un



(Compuesto I)

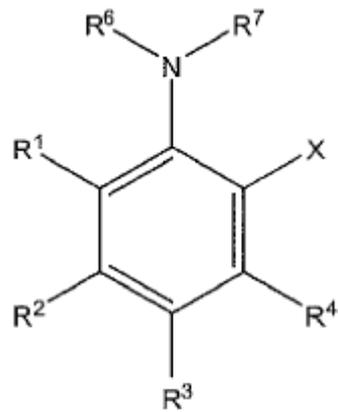
en el que el procedimiento comprende:

30 (i) combinar al menos un



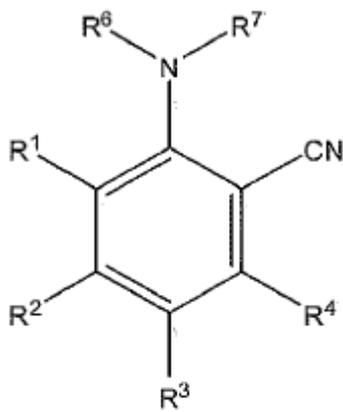
(Compuesto II)

con al menos un agente de halogenación para producir al menos un



(Compuesto III)

(ii) combinar el al menos un compuesto III con al menos un agente de cianación para producir al menos un



(Compuesto IV)

y:

(iii) combinar el al menos un compuesto IV con al menos un agente de hidratación y/o al menos un catalizador hidratante para producir el al menos un compuesto I,

en el que R¹ y R⁵ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un hidroxilo o un alcoxi C₁-C₆;

5 en el que R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆;

en el que R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un grupo protector, o un grupo director;

en el que X representa una unidad estructural halo o una unidad estructural tipo halo seleccionado de Cl, Br, I, -OTf, -OMs, u -OTs;

10 en el que al menos uno de R¹ y R⁵ representa un hidrógeno; y

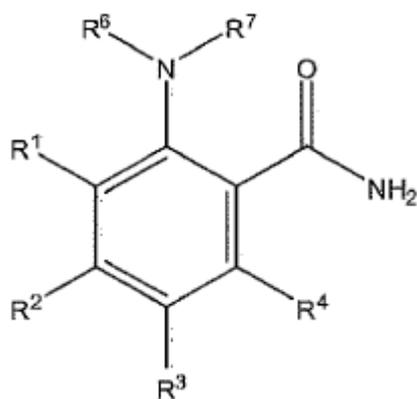
siempre que en el compuesto II, R⁷ represente un grupo protector o un grupo director, y ya sea

(1) antes de la etapa (ii), el al menos un compuesto III se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆, o

15 (2) antes de la etapa (iii), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆;

en el que el término alquilo incluye un hidrocarburo primario, secundario o terciario lineal, ramificado o cíclico saturado.

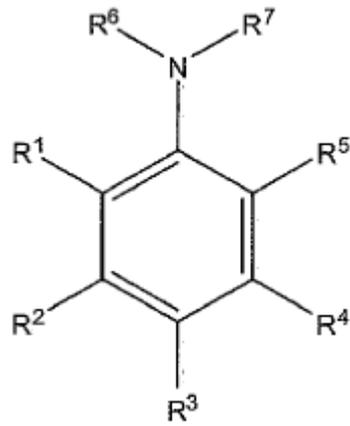
20 En una realización preferida, esta invención también satisface las necesidades identificadas anteriormente al proporcionar procedimientos de producción de al menos un



(Compuesto I)

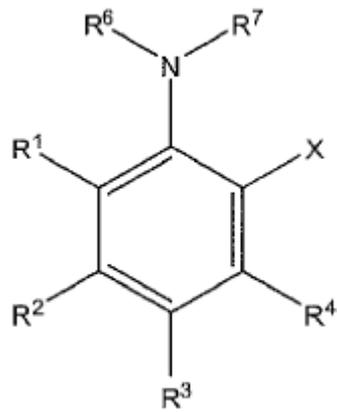
en el que el procedimiento comprende:

(i) combinar al menos un



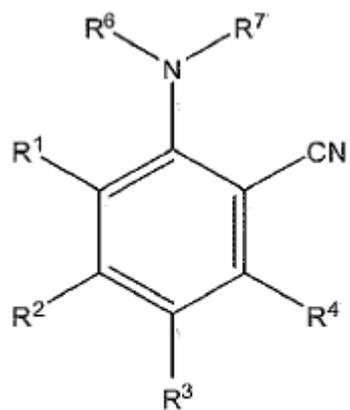
(Compuesto II)

con al menos un agente de halogenación para producir al menos un



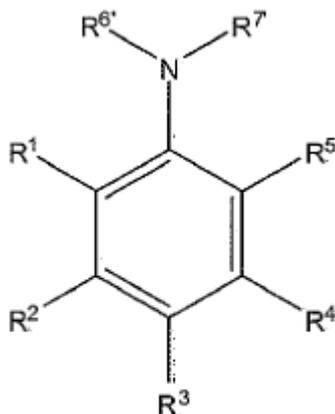
(Compuesto III)

5 (ii) combinar el al menos un compuesto III con al menos un agente de cianación para producir al menos un



(Compuesto IV)

- (iii) combinar el al menos un compuesto IV con al menos un primer agente de precipitación; y
- (iv) combinar el al menos un compuesto IV con al menos un agente de hidratación y/o al menos un catalizador hidratante para producir el al menos un compuesto I,
- 5 en el que R¹ y R⁵ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un hidroxilo o un alcoxi C₁-C₆;
- en el que R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, o un alcoxi C₁-C₆;
- en el que R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un grupo protector;
- o un grupo director;
- 10 en el que X representa una unidad estructural halo o una unidad estructural tipo halo seleccionado de Cl, Br, I, -OTf, -OMs, u -OTs;
- en el que al menos uno de R¹ y R⁵ representa un hidrógeno; y
- siempre que en el compuesto II, R⁷ represente un grupo protector o un grupo director, y ya sea
- 15 (1) antes de la etapa (ii), el al menos un compuesto III se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆, o
- (2) antes de la etapa (iii), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.
- 20 También se proporcionan los procedimientos en los que antes de la etapa (iv), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un segundo agente de precipitación para precipitar el al menos un compuesto IV.
- También se proporcionan tales procedimientos en los que antes de la etapa (ii), el al menos un compuesto III se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ y el al menos un compuesto III se combinan con al menos un tercer agente de precipitación para precipitar el al menos un compuesto III.
- 25 También se proporcionan tales procedimientos en los que antes de la etapa (iii), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ y el al menos un compuesto IV se combinan con al menos un tercer agente de precipitación para precipitar el al menos un compuesto IV.
- 30 También se proporcionan tales procedimientos en los que al menos un compuesto II se produce mediante un procedimiento que comprende combinar al menos un



(Compuesto V)

con al menos un agente de protección para producir al menos un compuesto II,

en el que, en el compuesto V, R¹ y R⁵ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un hidroxilo o un alcoxi C₁-C₆; R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆, y R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆. En otra realización, al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un alcoxi C₁-C₆.

5

En otra realización más, al menos dos de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆.

En otra realización más, al menos tres de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆.

10 En otra realización, R² y R⁴ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆, y R¹ y R³ representan cada uno un hidrógeno.

En una realización, el alcoxi C₁-C₆ es un metoxi.

En una realización, en el compuesto II, R² y R⁴ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆, R¹ y R³ representan cada uno un hidrógeno, y R⁷ representa trifluoroacetilo.

15 En una realización, un procedimiento según esta invención comprende:

(i) proteger la 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;

(ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;

20 (iii) cianar la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato;

(iv) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato; e

(v) hidratar la 3,5-dimetoxianilina cianada desprotegida para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

En una realización preferida, un procedimiento según esta invención comprende:

(i) proteger la 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;

25 (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;

(iii) cianar la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato;

30 (iv) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato e inducir la precipitación para producir un precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada; e

(v) hidratar el precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

Más preferiblemente, un procedimiento según esta invención comprende:

(i) proteger una 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;

35 (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;

(iii) cianar la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato;

40 (iv) desproteger y precipitar la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato para producir un primer precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada;

(v) reprecipitar el primer precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir un segundo precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada; e

(vi) hidratar el segundo precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

En otra realización, un procedimiento según esta invención comprende:

- (i) proteger una 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;
- 5 (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;
- (iii) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada para producir una 3,5-dimetoxianilina halogenada;
- (iv) precipitar la 3,5-dimetoxianilina halogenada;
- 10 (v) cianar la 3,5-dimetoxianilina halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina cianada;
- (vi) precipitar la 3,5-dimetoxianilina cianada, e
- (vii) hidratar la 3,5-dimetoxianilina cianada precipitada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

Como se usa en este documento, "ciano" o "nitrilo" se refiere a un -CN.

15 Como se usa en este documento, la unidad estructural halo o unidad estructural tipo halo se refiere a cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), triflato (-OTf), tosilato (-OT), o mesilato (-OM).

Como se usa en este documento, "alquilo" se refiere a un hidrocarburo primario, secundario o terciario lineal, ramificado o cíclico saturado.

Como se usa en este documento, "hidroxi" se refiere a una unidad estructural hidroxilo (-OH).

20 Como se usa en este documento, "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a una unidad estructural alquilo que tiene una unidad estructural de oxígeno unido al mismo, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentoxi y n-hexiloxi.

Como se usa en este documento, "carboxamida" o "amida" se refiere a -CONH₂.

Como se usa en este documento, "intermedio" se refiere a cualquiera de los compuestos II, III o IV.

25 En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para precipitar y/o reprecipitar al menos un intermedio producido en la síntesis del compuesto I.

La invención también proporciona un procedimiento para la síntesis del compuesto I, que comprende conducir dos o más de las etapas del procedimiento en un procedimiento de un solo recipiente.

En una realización, las etapas de protección, halogenación, cianación y desprotección, como se describe en la presente memoria, se llevan a cabo en un procedimiento de un solo recipiente.

30 Se debe entender que un experto en el arte de síntesis orgánica podría seguir los procedimientos descritos o ejemplificados en este documento para preparar análogos o derivados de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida. Es el objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento novedoso y mejorado para la síntesis de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida, que es útil como intermedio para diversos compuestos farmacéuticos terapéuticos, tales como agentes cardiovasculares.

35 Estas y otras características de esta invención serán más evidentes a partir de la consiguiente descripción, dibujos y reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una ilustración de un procedimiento según esta invención para la preparación de la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

40 La figura 2 es otra ilustración de un procedimiento según esta invención para la preparación de la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

En cada una de las figuras anteriores, se usan números similares para referirse a partes similares o funcionalmente similares entre las diferentes figuras.

Etapa de protección

- 5 La etapa del procedimiento en el que al menos un compuesto II se produce mediante un procedimiento que comprende combinar el al menos un compuesto V con al menos un agente de protección para producir al menos un compuesto II, se puede denominar una "etapa de protección".

"Agente de protección" se refiere a cualquier compuesto o grupo de compuestos que proteja grupos funcionales de reacciones no deseadas. Por ejemplo, el agente de protección puede proteger R⁵ del compuesto V, durante la producción del compuesto II, o puede proteger R⁵ del compuesto II durante la etapa de halogenación.

- 10 "Grupo protector" o "grupo de protección" se refiere a un agente de protección o parte de un agente de protección que está unido a los compuestos II, III, IV o I. Un grupo protector bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se puede llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado con este en química de síntesis. Ciertos procedimientos de esta invención se basan en los grupos protectores para bloquear el nitrógeno reactivo presente
- 15 en los reactivos. Deseablemente, el grupo protector presenta las siguientes características: (i) reacciona selectivamente con la funcionalidad deseada con buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que sea estable a las reacciones proyectadas para las que se desea protección; (ii) es selectivamente eliminable del sustrato protegido para proporcionar la funcionalidad deseada; y (iii) es eliminable con un buen rendimiento por reactivos compatibles con los otros grupos funcionales presentes o generados en tales reacciones proyectadas. "Grupo de dirección" se refiere a un agente de protección o parte de un agente de protección que influye en la reactividad de un compuesto de modo que puede producirse una reacción química que implica el compuesto con regioselectividad alterada del compuesto. Una amplia variedad de grupos protectores/grupos directores son conocidos para los expertos en el arte de la síntesis orgánica. Ejemplos no limitantes de grupos protectores/grupos directores apropiados se pueden encontrar en Wuts et al. (2007) Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York). Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se usan indistintamente en este documento y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Cuando se hace referencia a un agente de protección, un experto en el arte entenderá qué parte del agente de protección se unirá, esto es, el grupo protector, al compuesto que se protegerá. Alternativamente, cuando se hace referencia a un grupo protector, un experto en el arte podría deducir el agente de protección necesario para conseguir el grupo protector resultante. Por ejemplo, el anhídrido trifluoroacético se puede denominar agente de protección y trifluoroacetilo es el grupo protector. En otro ejemplo, un cloruro de ácido se puede denominar agente de protección; por ejemplo, se puede hacer referencia al cloruro de benzoilo como el agente de protección, en cuyo caso el benzoilo es el grupo protector. De este modo, para los propósitos de esta invención, "grupo que protege", "grupo director", "grupo protector" o "agente de protección" se pueden usar indistintamente y un experto en el arte entenderá la proporción del agente de protección con el grupo protector o grupo director. Cuando se hace referencia a un agente de protección, incluye todo el grupo protector o grupo director resultante y cuando se refiere a un grupo protector o grupo director, también incluye a todo el agente de protección para crear el grupo protector resultante. El agente de protección de ejemplo no limitante o sus grupos protectores o grupos directores correspondientes incluyen acetilo, monohaloacetilo, dihaloacetilo y trihaloacetilo (en el que la unidad estructural halo puede ser el mismo o diferente para cada grupo dihaloacetilo y trihaloacetilo), acetamido, bencilo (Bn), benzoilo (Bz), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, (BOC), t-butildimetilsililo (TBDMS), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y combinaciones de los mismos. El término "protegido" se refiere a un compuesto en el que al menos uno de su grupo funcional es un grupo protector o un grupo director.

- 45 En una realización, el grupo protector o grupo director es un acetilo.

En otra realización, el grupo protector o grupo director es un monohaloacetilo.

En otra realización, el grupo protector o grupo director es un dihaloacetilo.

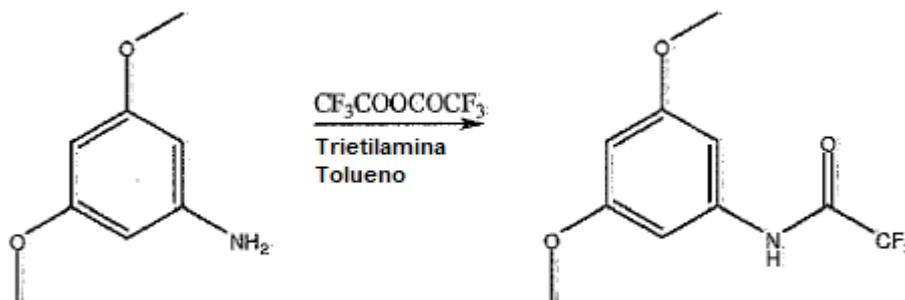
En otra realización, el grupo protector o grupo director es un trihaloacetilo.

- 50 En otra realización, el grupo protector o grupo director es trifluoroacetilo. Se ha descubierto que el grupo protector/director de trifluoroacetilo da como resultado una selectividad mejorada sobre el grupo protector/director de acetilo durante la etapa de halogenación.

- 55 En una realización, la preparación para la síntesis del compuesto I comprende combinar el compuesto V con al menos un agente de protección para producir un compuesto II protegido. Se debe entender que un experto en el arte de síntesis orgánica podría seguir los procedimientos descritos o ejemplificados en este documento para determinar si es necesario proporcionar un compuesto II ya protegido, o proteger un compuesto V para producir un compuesto II protegido, para sintetizar el compuesto I. La reacción de la etapa de protección se puede llevar a cabo bajo cualquier

tiempo de reacción, presión, temperatura, solvente, condición de pH, concentración, proporción/cantidad de reactivos y cualquier otra condición de reacción química que sea apropiada para proporcionar el efecto de protección/dirección deseado. Se entiende que un experto en el arte, dadas las enseñanzas de esta memoria descriptiva, puede determinar y/u optimizar el tiempo de reacción, presión, temperatura, solvente, condición de pH, concentración, proporción/cantidad de reactivo y cualquier otra condición de reacción química apropiada. para la etapa de protección.

En un ejemplo, el compuesto I es 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y el compuesto V es 3,5-dimetoxianilina. Como se ve en la figura 1, la síntesis de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida comprende proteger la 3,5-dimetoxianilina con al menos un agente de protección para producir un compuesto II protegido.



La etapa de protección en este ejemplo comprende combinar 3,5-dimetoxianilina con anhídrido trifluoroacético usando trietilamina en tolueno para producir un compuesto II protegido, o en este ejemplo, 3,5-dimetoxianilina produce 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida. Se puede usar metil, tert-butil éter (MtBE) como solvente en lugar de, o además de, tolueno. Otros solventes apropiados también se pueden usar. Dadas las enseñanzas de esta divulgación, un experto en el arte puede seleccionar uno o más de otros solventes apropiados.

En una realización, una solución que comprende el tolueno u otro solvente se lleva directamente a la siguiente etapa, esto es, la etapa de halogenación, después de lavados acuosos.

En otra realización, una solución que comprende el tolueno u otro solvente se lleva directamente a la siguiente etapa, esto es, la etapa de halogenación, sin ningún lavado acuoso.

Alternativamente, un experto en el arte puede eliminar, reducir o aumentar el tolueno u otro solvente y/u otros intermedios, y/o eliminar el agua antes de halogenar el compuesto II, por ejemplo, eliminación de agua por destilación azeotrópica del tolueno u otro solvente y agua.

Dependiendo del compuesto II de partida y del compuesto I de benzamida que se desea sintetizar, puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales. Un experto en el arte puede usar cualquier procedimiento conocido para proteger ciertos grupos funcionales del compuesto II de reacciones indeseadas durante las etapas de halogenación, cianación y/o hidratación.

Puede no ser necesario proporcionar un compuesto II protegido.

Etapa de halogenación

La etapa del procedimiento en la que al menos un compuesto III se produce mediante un procedimiento que comprende combinar el al menos un compuesto II con al menos un agente de halogenación para producir al menos un compuesto III, se puede denominar etapa de halogenación.

"Agente de halogenación" se refiere a cualquier compuesto que sea capaz de reaccionar con el compuesto II para adicionar al menos una unidad estructural halo, una unidad estructural tipo halo, o sustituir al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ del compuesto II con al menos una unidad estructural halo o una unidad estructural tipo halo.

La unidad estructural "tipo halo" se refiere a cualquier grupo que se comporta de manera similar a una unidad estructural halo en términos de reactividad. Las unidades estructurales de tipo halo se seleccionan de triflato (-OTf), mesilato (-OMs) y tosilato (-OTs).

Ejemplos de agentes de halogenación apropiados incluyen I₂, IC₁, IC₃, IBR, Br₂, BrCl, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), 1,3-dibromo-5, 5-dimetilhidantoína (DBDMH), TsCl, anhídrido de tosilo, MsCl, cloruro trifílico y anhídrido trifílico. Un experto en el arte de síntesis orgánica puede utilizar un agente de halogenación

alternativo. Deseablemente, la cantidad de agente de halogenación utilizado debe ser estequiométrica con el producto deseado, como será familiar para los expertos en el arte.

En una realización, el agente de halogenación es NBS.

En una realización, el agente de halogenación es N-clorosuccinimida.

5 En otra realización, el agente de halogenación es DBDMH.

En otra realización, el agente de halogenación se selecciona de I₂, IC₁, IC₃, IBr, Br₂, BrCl y Cl₂.

En otra realización, el agente de halogenación se selecciona de TsCl, anhídrido de tosilo, MsCl, cloruro trifílico y anhídrido trifílico.

10 Se entiende que, dadas las enseñanzas de esta memoria descriptiva, un experto en el arte puede determinar y/u optimizar el tiempo de reacción, presión, temperatura, solvente, condición de pH, concentración, proporción/cantidad de reactivo y cualesquiera otras condiciones de reacción química apropiadas para la etapa de halogenación para adicionar al menos una unidad estructural halo o una unidad estructural tipo halo al compuesto II.

15 En una realización, la etapa de halogenación se puede llevar a cabo en cualquier intervalo de temperatura por encima del punto de congelación y por debajo del punto de ebullición del solvente seleccionado. Es deseable optimizar la temperatura y las condiciones del solvente de acuerdo con las consideraciones de solubilidad del compuesto II cuando se somete al agente de halogenación.

En una realización, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente -65 °C a aproximadamente 100 °C.

En otra realización, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente -65 °C a aproximadamente 50 °C.

En otra realización, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente -65 °C a aproximadamente 10 °C.

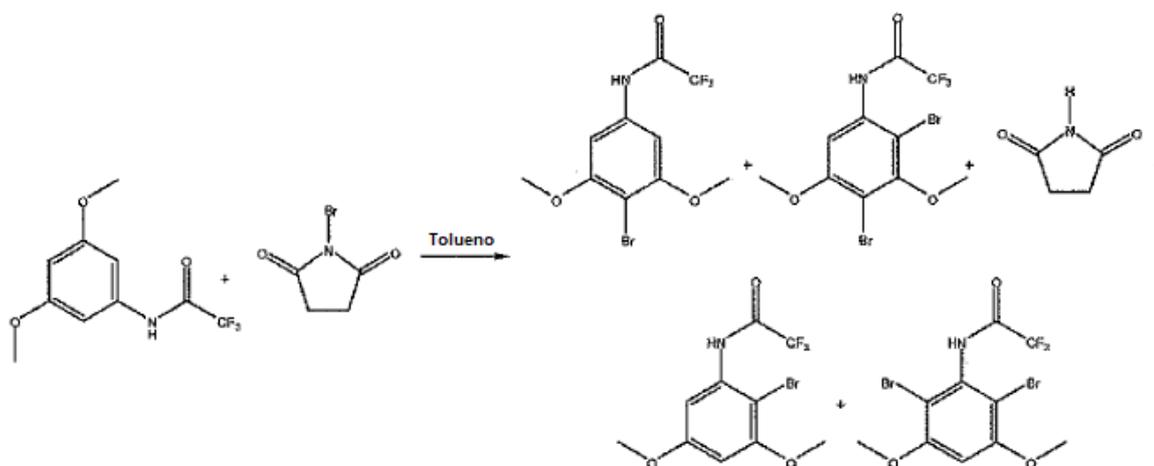
20 En otra realización, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C.

En otra realización más, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente -10 °C a aproximadamente 5 °C.

En otra realización más, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C.

En otra realización más, el intervalo de temperatura es desde aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C.

25 En una realización, como se muestra en la figura 1, el compuesto de anilina (3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida) protegida se hace reaccionar con al menos un agente de halogenación como se muestra, N-bromosuccinimida (NBS), en un intervalo de temperatura de aproximadamente -5 °C a 0 °C para producir isómeros de halo (por ejemplo, isómeros de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida).



30 Como se ilustra, el solvente de la etapa de halogenación puede comprender tolueno. Se puede usar MtBE y/o dimetilacetamida (DMAc) como un solvente de la etapa de halogenación en lugar de, o además de, tolueno.

También se pueden usar otros solventes de etapa de halogenación apropiados. Dadas las enseñanzas de esta divulgación, un experto en el arte puede seleccionar uno o más de otros solventes apropiados.

- 5 La etapa de halogenación produce diversos isómeros de halo. Por ejemplo, como se ilustra en la figura 1, la etapa de halogenación puede producir isómeros en los que el halo, o como se muestra, el bromo, está en la posición 4, posición 2, ambas en las posiciones 2 y 4, y ambas posiciones 2- y 6- Se entiende que podría haber otros isómeros producidos dependiendo del compuesto II, los agentes de halogenación y las condiciones usadas.

Una ventaja de los procedimientos de esta invención es que, a pesar de la presencia de cualquiera o la totalidad de los isómeros creados a partir de la etapa de halogenación, el isómero 2-ciano deseado (Compuesto IV) se produce durante la etapa de cianación.

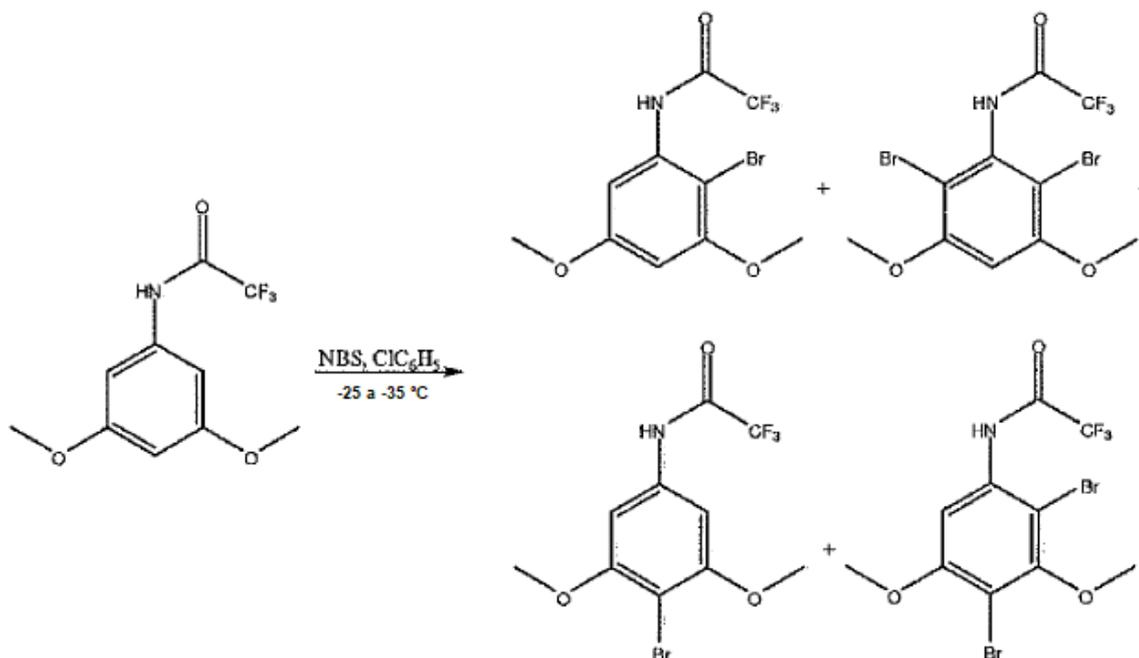
- 10 En una realización, después de la finalización de la reacción de halogenación, los subproductos de succinimida se eliminan por cualquier medio conocido en la técnica, tal como lavar el lote con agua.

En otra realización, el solvente, por ejemplo, tolueno, se puede eliminar usando cualquier procedimiento conocido tal como destilación o vacío.

En otra realización, se completa un intercambio de solvente con N, N'-dimetilformamida (DMF).

- 15 En otra realización, la solución de anilina (bromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida) protegida bromada en DMF se usa en la etapa de cianación.

En otra realización, la etapa de halogenación comprende hacer reaccionar 3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida con al menos un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida (NBS) en clorobenceno para producir 2-bromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida y sus isómeros,



- 20 En una realización, los isómeros se pueden eliminar o separar de la solución antes de la etapa de cianación.

En otra realización, los isómeros no se eliminan ni se separan de la solución antes de llevar a cabo un procedimiento de reacción posterior.

- 25 Se ha encontrado que la etapa de protección y la selección del agente de protección pueden mejorar la regioselectividad del compuesto III. En una realización, el agente de protección mejora, o da como resultado una regioselectividad más alta de un isómero 2-halo del compuesto III con respecto a los otros isómeros tales como el isómero 4-halo.

En una realización, la unidad estructural halo es bromo.

Etapa de cianación

La etapa del procedimiento en el que el compuesto IV se produce mediante el procedimiento que comprende combinar el al menos un compuesto III con al menos un agente de cianación para producir al menos un compuesto IV se denomina en este documento como la etapa de cianación.

5 En una realización, la etapa de cianación comprende combinar los isómeros halo de la etapa de halogenación con al menos un agente de cianación para producir isómeros ciano.

10 En una realización, como se ejemplifica en la figura 1, los isómeros bromo del compuesto III, que incluyen 2-bromo-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida, en DMF se combinan con cianuro de cobre (I) en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 98 °C a aproximadamente 120 °C para producir 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, también se pueden producir otros isómeros. En otra realización, $K_4Fe(CN)_6$, junto con un catalizador apropiado, tal como CuI a más de 100% molar, se usa como el agente de cianación.

En una realización, el DMF se elimina usando cualquier medio conocido tal como destilación para concentrar el lote.

En otra realización, la solución de DMF concentrada se transfiere a una solución de etilendiamina y agua para realizar la etapa de desprotección y la eliminación de las sales de cobre.

15 Se ha descubierto que el aislamiento del compuesto IV a temperaturas cercanas al extremo superior del intervalo descrito en este documento da como resultado rendimientos próximos al extremo inferior del intervalo descrito en este documento.

En otra realización, el compuesto IV, tal como 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, se aísla por filtración y se seca bajo una corriente de nitrógeno.

20 Usando las enseñanzas de este documento con respecto a los procedimientos de esta invención, el isómero 2 se aísla de la solución o se precipita, mientras que los isómeros no favorecidos no se aíslan de la solución. Es una ventaja de esta invención que el isómero deseado se aísla y los isómeros no deseados (isómeros 4-, 2-/4-, y 2-/6-), que se consideran como desigualdades, no se aíslan.

25 En una realización, la etapa de cianación comprende precipitar 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo. El procedimiento proporcionado da como resultado la precipitación del 2-amino-4, 6-dimetoxibenzonitrilo deseado, producto intermedio, lo que da como resultado desigualdades isoméricas menores. Como tal, el procedimiento de un solo recipiente mejora los factores de costo y tiempo para mejorar la eficiencia sin la necesidad de purificar y aislar en cada reacción intermedia.

30 En una realización, el compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección y primer agente de precipitación, tal como etilendiamina y agua. En esta realización, después de la etapa de desprotección o eliminación del grupo trifluoroacetilo, el isómero favorecido, es decir 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, precipita, fuera de la solución mientras que los otros isómeros permanecen en solución.

35 La etapa de cianación se puede llevar a cabo bajo cualquier tiempo de reacción, presión, temperatura, solvente, condición de pH, concentración, proporción/cantidad de reactivos y cualquier otra condición de reacción química que sea apropiada para adicionar al menos una unidad estructural ciano (-CN) al compuesto III o reemplazar al menos una unidad estructural halo con al menos un grupo ciano en el compuesto III. Se entiende que un experto en el arte puede determinar y/u optimizar el tiempo de reacción, la presión, la temperatura, el solvente, la condición del pH, la concentración, la proporción/cantidad de reactivo, y cualquier otra condición de reacción química apropiada para la etapa de cianación.

40 En una realización, el intervalo de temperatura para la etapa de cianación puede ser desde aproximadamente 50 °C a aproximadamente 155 °C.

En otra realización, el intervalo de temperatura para la etapa de cianación puede ser de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C.

En otra realización más, el intervalo de temperatura para la etapa de cianación puede ser desde aproximadamente 50 °C a aproximadamente 105 °C.

45 En otra realización más, el intervalo de temperatura para la etapa de cianación puede ser desde aproximadamente 98 °C a aproximadamente 105 °C.

50 "Agente de cianación" se refiere a cualquier compuesto que cuando se hace reaccionar con el compuesto III puede reemplazar al menos una unidad estructural halo con un grupo ciano o adicionar al menos una unidad estructural ciano al compuesto III. Los ejemplos no limitantes de agente de cianación incluyen $Zn(CN)_2$, CuCN, NaCN, KCN, $Cu(CN)_2$, $Ni(CN)_2$ y cianuro de hierro. La cianación se puede llevar a cabo con o sin un catalizador, por ejemplo, un agente de cianación puede comprender un catalizador.

En una realización, el agente de cianación es CuCN.

En otra realización, el agente de cianación comprende $K_4Fe(CN)_6$ y CuI.

En otra realización, el agente de cianación comprende $Na_4Fe(CN)_6$ y CuBr.

En otra realización, el agente de cianación comprende $K_4Fe(CN)_6$ y CuBr.

- 5 En otra realización, el agente de cianación comprende $Na_4Fe(CN)_6$ y CuI.

Etapa de desprotección

La etapa del procedimiento en el que el grupo protector o grupo director representado por R^7 se reemplaza de modo que R^7 representa un hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , se denomina en este documento como etapa de desprotección.

- 10 "Desprotección" se refiere a la eliminación de al menos un grupo protector o grupo director. "Agente de desprotección" se refiere a cualquier compuesto que puede eliminar al menos un grupo protector o grupo director. Diversos procedimientos y condiciones para desproteger un compuesto son generalmente conocidos para los expertos en el arte. Los agentes de desprotección no limitantes incluyen etilendiamina, amoníaco, etanolamina y metilamina.

En una realización, la etapa de desprotección se lleva a cabo antes de la etapa de cianación.

- 15 En una realización, la etapa de desprotección se lleva a cabo después de la etapa de cianación.

En una realización, la etapa de desprotección se lleva a cabo simultáneamente con la etapa de cianación.

La etapa de desprotección también se puede llevar a cabo parcialmente antes de la etapa de cianación y/o parcialmente durante la etapa de cianación y/o parcialmente después de la etapa de cianación.

- 20 Es una ventaja de esta invención que cualquiera de las etapas de cianación y desprotección y la etapa de precipitación se pueden llevar a cabo en un procedimiento de un solo recipiente.

Etapa de precipitación

La etapa del procedimiento en la que el al menos un compuesto III se combina con al menos un tercer agente de precipitación, o en la que el al menos un compuesto IV se combina con al menos un primer o tercer agente de precipitación, se denomina en este documento como etapa de precipitación.

- 25 Como se usa en este documento, "primer agente de precipitación" se refiere a cualquier sustancia que promueva o cause que un compuesto IV precipite fuera de la solución. El precipitado resultante puede comprender estructuras cristalinas y/o estructuras amorfas. Un ejemplo no limitante de un primer agente de precipitación apropiado es agua. A la luz de las enseñanzas de esta memoria descriptiva, otros primeros agentes de precipitación apropiados serán familiares para los expertos en el arte.

- 30 Como se usa en este documento, "tercer agente de precipitación" se refiere a cualquier solvente no polar apropiado u otra sustancia apropiada que promueva o cause que: un compuesto III o un compuesto IV precipiten fuera de la solución. El precipitado resultante puede comprender estructuras cristalinas y/o estructuras amorfas. Un ejemplo no limitante de un tercer agente de precipitación apropiado es heptano. A la luz de las enseñanzas de esta memoria descriptiva, otros terceros agentes precipitantes apropiados serán conocidos para los expertos en el arte.

- 35 En una realización, la desprotección y la precipitación se realizan en la misma etapa.

En una realización, se usan etilendiamina y heptano para promover la desprotección y la precipitación del compuesto III.

En una realización, el amoníaco y el heptano se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto III.

- 40 En una realización, la etanolamina y el heptano se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto III.

En una realización, la metilamina y el heptano se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto III.

En una realización, la etilendiamina y el agua se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto IV.

En una realización, el amoníaco y el agua se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto IV.

- 5 En una realización, la etanolamina y el agua se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto IV.

En una realización, la metilamina y el agua se usan para promover la desprotección y la precipitación del compuesto IV.

En una realización, la etapa de precipitación se lleva a cabo después de las etapas de cianación y desprotección.

- 10 Alternativamente, un experto en el arte puede precipitar y/o aislar los productos intermedios de los compuestos III o IV en cualquier momento deseado durante los procedimientos de esta invención.

Etapas de reprecipitación

La etapa de procedimiento opcional en la que al menos un compuesto IV se combina con al menos un segundo agente de precipitación se denomina en este documento "etapa de reprecipitación".

- 15 Como se usa en este documento, "segundo agente de precipitación" se refiere a cualquier sustancia que promueva o cause que un compuesto IV precipite fuera de la solución, después de al menos una precipitación previa: del compuesto IV con ya sea un primer agente de precipitación o un tercer agente de precipitación, según esta invención. El precipitado resultante puede comprender estructuras cristalinas y/o estructuras amorfas. Un ejemplo no limitante de un segundo agente de precipitación apropiado es alcohol isopropílico. A la luz de las enseñanzas de esta memoria descriptiva, otros segundos agentes precipitantes apropiados serán familiares para los expertos en el arte.

En los procedimientos de esta invención, la etapa de reprecipitación también puede dar como resultado la purificación del precipitado del compuesto IV.

Etapas de hidratación

- 25 La etapa del procedimiento en el que el compuesto I se produce mediante el procedimiento que comprende combinar el al menos un compuesto IV con al menos un agente de hidratación y/o al menos un catalizador hidratante para producir al menos un compuesto I se denomina en este documento como la etapa de hidratación.

- 30 En una realización, la etapa de hidratación comprende combinar el compuesto IV con al menos un agente de hidratación y/o al menos un catalizador hidratante para producir al menos un compuesto I que se denomina en este documento como etapa de hidratación.

- 35 La reacción de la etapa de hidratación se puede llevar a cabo bajo cualquier tiempo de reacción, presión, temperatura, solvente, condición de pH, concentración, proporción/cantidad de reactivos y cualquier otra condición de reacción química que sea apropiada para eliminar o sustituir al menos una unidad estructural ciano del compuesto IV. Se entiende que un experto en el arte puede determinar y/u optimizar el tiempo de reacción, la presión, la temperatura, el solvente, la condición del pH, la concentración, la proporción/cantidad de reactivo y cualquier otra condición de reacción química apropiada para la etapa de hidratación.

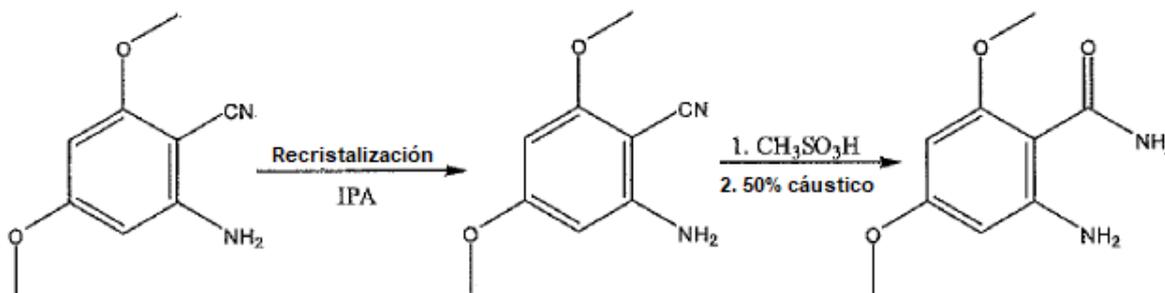
En una realización, la etapa de hidratación comprende convertir al menos una unidad estructural ciano en al menos una carboxamida.

- 40 En una realización, la etapa de hidratación se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C.

En otra realización, la etapa de hidratación se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 100 °C a aproximadamente 115 °C.

- 45 Se entiende que la temperatura usada afectará la velocidad de reacción. Un tiempo de reacción de hidratación más prolongado con baja temperatura puede dar como resultado un aumento de impurezas, pero el producto deseado aún se puede lograr a partir del procedimiento proporcionado. Además, una temperatura más alta generalmente da como resultado una velocidad de reacción más rápida, pero también tendrá un perfil de impurezas más alto. De este modo, optimizar el tiempo y la temperatura dará como resultado un perfil de pureza mejorado.

En una realización, el procedimiento para la síntesis de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida comprende hidratar el 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo con al menos un agente de hidratación tal como ácido metanosulfónico.



5 En una realización, la etapa de hidratación comprende además reprecipitar el 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo antes de ponerlo en contacto con un agente de hidratación. La reacción se lleva a cabo durante aproximadamente dos horas de calentamiento (aproximadamente 1-2 horas a temperaturas entre 100-115 °C).

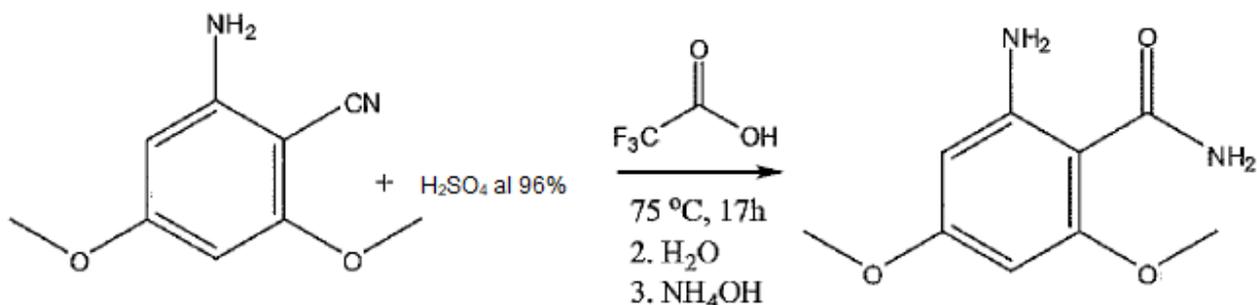
10 En otra realización, la hidratación del compuesto de nitrilo comprende además adicionar agua y diclorometano (DCM) a la mezcla ácida. La elección del solvente no está limitada a los ejemplos anteriores, sino que depende de la estructura del compuesto de interés entre otros factores. Un experto en el arte puede usar solventes alternativos que no reaccionen con el compuesto de interés, tales como pero no se limitan a acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter tal como 2-metiltetrahidrofurano, y alcohol tal como alcohol isopropílico, o combinaciones de solventes.

En otra realización, la etapa de hidratación comprende además neutralizar el lote poniendo en contacto aproximadamente el 50% de cáustico y ajustando el intervalo de pH desde aproximadamente 3 a aproximadamente 12. Un experto en el arte puede usar un agente neutralizante alternativo para ajustar el pH como se desee.

15 En una realización, el intervalo de pH puede ser desde aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0. En otra realización, el intervalo de pH puede ser desde aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.3.

20 En una realización adicional, la etapa de hidratación comprende además una etapa de extracción. La etapa de extracción comprende extraer la capa acuosa con DCM tres veces y la capa orgánica se lava dos veces con agua para eliminar las sales de metanosulfonato. Se produce destilación de diclorometano para reducir el volumen total del lote y el lote se enfría lentamente a un intervalo de temperatura desde aproximadamente 23°C a aproximadamente 28°C. El MtBE se carga en el lote y se enfría adicionalmente hasta un intervalo de temperatura desde aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C. El producto 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida se aísla por cualquier medio tal como por filtración y se seca bajo una corriente de nitrógeno. Un experto en el arte puede usar otro tipo de solvente para extracción que no afecte negativamente a las reacciones tales como acetato de isopropilo, acetato de etilo, alcohol isopropílico, 2-metiltetrahidrofurano o combinaciones de los mismos. Si se desea un lote libre de solvente halogenado, se produce un intercambio de solvente hasta que queda menos del 1% de solvente halogenado en el recipiente. Alternativamente, se puede usar un solvente no halogenado después de la neutralización, eliminando así potencialmente la necesidad de intercambio de solvente. El volumen se reduce mediante destilación hasta que se alcanza el intervalo de volumen deseado de IPAc, IPA, acetato de etilo, metil THF o solvente alternativo. El uso de un antisolvente apropiado, como MtBE o heptano, es opcional. Sin embargo, se observa una mejora en el rendimiento con un antisolvente apropiado.

25 En otra realización, se prepara 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida que comprende 2-ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida hidratante con un agente de hidratación tal como ácido trifluoroacético como se muestra a continuación.



En una realización, la preparación de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida comprende desproteger 2-ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida para producir un 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo.

5 "Agente de hidratación" se refiere a cualquier compuesto que cuando se combina con el compuesto IV puede convertir al menos un grupo ciano en un grupo carboxamida o hidratar el triple enlace del grupo ciano. El agente de hidratación también incluye catalizadores hidratantes. El término "catalizador hidratante" se refiere a cualquier compuesto que promueve y/o ayuda a hidratar el compuesto IV al Compuesto I. Ejemplos no limitantes de agentes de hidratación incluyen agua, nitrato férrico, alcoholes, ácidos tales como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico tal como ácido polifosfórico, bases tales como NaOH, KOH, hidróxido de cesio; 10 hidróxido de bario, catalizador metálico y combinaciones de los mismos.

En una realización, la etapa de hidratación convierte el grupo ciano en un grupo carboxamida mientras se minimiza la cantidad de ácido carboxílico producido.

En otra realización, la etapa de hidratación se lleva a cabo en condiciones de reacción ácidas.

En otra realización, la etapa de hidratación también se puede llevar a cabo en condiciones de reacción básicas.

15 Las reacciones de los procedimientos sintéticos reivindicados en este documento se llevan a cabo en solventes apropiados que se pueden seleccionar fácilmente por un experto en el arte de la síntesis orgánica, siendo dichos solventes apropiados generalmente cualquier solvente que sea sustancialmente no reactivo con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, esto es, 20 temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un solvente o en una combinación de dos o más solventes. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los expertos en el arte pueden seleccionar solventes apropiados para una etapa de reacción particular.

25 El procedimiento representado en la figura 1 pretende ser ilustrativo de la presente invención y no pretende ser interpretado como limitante del alcance de la invención. Un experto en el arte entiende que el procedimiento proporcionado en este documento puede producir diversos productos secundarios que también se pueden generar mediante las reacciones de la presente invención. De este modo, el procedimiento de la invención permite un procesamiento simplificado ya que los intermedios después de cada etapa se pueden usar directamente en las reacciones posteriores sin tener que aislarse o purificarse. Alternativamente, un experto en el arte puede purificar y aislar los intermedios antes de las reacciones posteriores.

30 Los grupos funcionales o unidades estructurales de la presente invención incluyen unidad estructural sustituida o no sustituida, protegida o no protegida. Cuando un grupo particular está "sustituido", ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, de uno a cinco sustituyentes, de uno a tres sustituyentes, de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

35 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por un experto en el arte para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos establecidos en este documento.

40 Bajo la nomenclatura estándar, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. La nomenclatura usada en este documento para los grupos funcionales o unidades estructurales no se limita a la colocación estándar de los grupos, sino que puede tener cualquier orden siempre que no infrinja ninguna propiedad química.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (esto es, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

- 5 Cualquiera de los grupos funcionales proporcionados en este documento puede estar adicionalmente sustituido con cualquier otro grupo funcional conocido en la técnica que no afecte negativamente a la estabilidad de los compuestos o a las reacciones proporcionadas en este documento.

También se entiende que los solventes y reactivos enumerados se pueden usar individualmente o en combinación con otros solventes y reactivos siempre que las combinaciones no afecten negativamente a la estabilidad de los compuestos o a las reacciones proporcionadas en este documento.

Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos, y no pretenden imponer limitaciones al alcance de esta invención.

Ejemplo 1

3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida

- 15 A un matraz encamisado de 2 litros se le cargó 3,5-dimetoxianilina (120 g), tolueno (1335 g) y trietilamina (87 g). La mezcla se agitó a 18-20 °C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se adicionó anhídrido trifluoroacético (185 g) durante al menos 1 hora manteniendo una temperatura de reacción de 18-25 °C. La reacción se agitó durante al menos 1 hora y luego se verificó por HPLC para la finalización de la reacción. Se cargó agua (250 g) en el lote y la reacción se calentó a 40-45°C y se agitó durante al menos 10 minutos. La agitación se detuvo y las fases se separaron. La fase acuosa inferior se eliminó y se cargó agua (250 g) en la capa de producto de tolueno. El lote se agitó a 40-45 °C, durante al menos 10 minutos y las fases se separaron eliminando la fase acuosa inferior. La solución de tolueno del producto de 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida se enfrió después a menos de 0 °C en preparación para la etapa de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida del procedimiento.

Ejemplo 2

- 25 Bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida

La solución de 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida tolueno contenida en un matraz encamisado de 2 litros se enfrió a -5 a 0 °C. Se cargó un sólido de N-bromosuccinimida (145 g) en la suspensión de 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida fría en porciones de 5 a 10 gramos en el transcurso de al menos 1 hora. Se mantuvo una temperatura de menos de 0 °C, durante la adición. Una vez completada la adición, el lote se dejó calentar a 15-23 °C y se agitó durante al menos 1 hora. La finalización de la reacción se controló mediante HPLC. Cuando se finalizó la reacción, se cargó agua (235 g) en el lote y la reacción se calentó a 35-45°C y se mantuvo durante al menos 10 minutos. La agitación se detuvo y las fases se dejaron separar. La fase acuosa inferior se eliminó y se cargó agua (235 g) en la solución de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida tolueno. El lote se agitó a 35-45 °C, durante al menos 10 minutos y las fases se separaron por eliminación de la fase acuosa inferior. La solución de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida tolueno se transfirió a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 2 litros equipado con un aparato de destilación y una manta calefactora. La solución se calentó a reflujo y el tolueno se destiló hasta que se obtuvo una temperatura del recipiente de 125-140 °C. El lote se enfrió a menos de 80 °C bajo nitrógeno y se cargó N', N'-dimetilformamida (DMF) (1215 g) en el recipiente. El lote se agitó y se enfrió a menos de 80 °C. Esta solución se usó en la etapa del 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo del procedimiento.

- 40 **Ejemplo 3**

Cianación de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida

A la solución de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida/DMF en un matraz de fondo redondo de 2 litros se le cargaron 89 gramos de cianuro de cobre (CuCN). El lote se calentó a 98-120 °C y se mantuvo durante al menos 6 horas. La finalización de la reacción se verificó por análisis de HPLC. Al finalizar, la reacción se enfrió a menos de 60°C y se aplicó vacío al recipiente y se destiló DMF. La destilación se continuó hasta un volumen de recipiente de aproximadamente 570 mL. El residuo del recipiente se enfrió a menos de 40 °C.

Desprotección de 2-ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida

Se cargó agua (1065 g) y etilendiamina (390 g) en un matraz encamisado de 2 litros por separado. La solución acuosa se calentó a 50-55 °C y se mantuvo. El residuo del recipiente 2-ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida/DMF de la etapa previa se cargó en la mezcla acuosa durante al menos 15 minutos. La solución de reacción se agitó a 50-55 °C, durante al menos 2 horas. El análisis de verificación de finalización de reacción se realizó por HPLC. Tras la finalización de la reacción, el lote se ajustó a 35-37 °C y se mantuvo para la formación de la suspensión. La lechada

resultante se enfrió lentamente a 5-15 °C, durante al menos 2 horas. El lote se mantuvo a 5-15 °C, durante 2 horas y luego el producto de 2-amino-4,6-dioetoxibenzonitrilo se aisló por filtración. La torta de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo se lavó con agua para eliminar el licor madre. La torta húmeda final se secó y se analizó por HPLC. El procedimiento produjo 123 gramos de producto de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo con un rendimiento del 88% a partir de la 3,5-dimetoxianilina de partida.

Ejemplo 4

Reprecipitación de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo

A un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1 litro se le cargó 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo (90 g) y alcohol isopropílico (720 mL). El matraz se equipó con un condensador y una manta calefactora. Se adicionó carbono (1.8 g) a la mezcla de agitación y el lote se calentó a reflujo (82-83 °C). El lote se mantuvo durante 1 hora a reflujo y luego se enfrió a 75-77 °C y se mantuvo durante al menos 6 horas. El carbón se separó luego por filtración y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo limpio de cuatro bocas de 1 litro. El filtrado se enfrió lentamente a 60-62 °C y se mantuvo hasta que se produjo una nueva precipitación. La lechada resultante se enfrió lentamente a 0-5 °C, durante al menos 2 horas. El lote se mantuvo a 0-5 °C, durante al menos 0.5 horas y se filtró para cosechar el producto. La torta de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo se lavó con alcohol isopropílico y se secó en un horno de vacío a 50 °C y 22 pulgadas de vacío. El procedimiento produjo 83.8 gramos de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo purificado con un rendimiento del 84%.

Ejemplo 5

2-amino-4,6-dimetoxibenzamida

Se cargó 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo (100 g, 0.056 mol, 1 eq.) en un recipiente de vidrio de 1 L en atmósfera de N₂ y se inició la agitación. Se cargó ácido metanosulfónico (120 mL, 1.848 mol, 33 eq.) en el recipiente y la reacción se calentó a 100-115 °C, durante 1-2 horas. Tras la verificación de la finalización de la reacción por HPLC, el lote se enfrió a 20-30 °C. Después de enfriar, se adicionaron diclorometano (67 mL) y agua fría (164 mL) (5-10 °C) para mantener la temperatura en el intervalo de 10-30 °C. Se cargó 50% de cáustico (94 mL) en el recipiente usando un embudo de adición mientras se mantenía 0-30 °C. El ajuste fino del pH a 6.5 a 7.3 se finalizó usando HCl al 32% o 50% de cáustico. Tras el equilibrio, se realizó el primer corte de fase orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM (74 mL y 57 mL, respectivamente). Se adicionó diclorometano (54 mL) a las capas orgánicas combinadas y la capa orgánica se lavó con agua (143 mL) para eliminar las sales de metanosulfonato. Se adicionó diclorometano (16 mL) a las capas orgánicas combinadas y la capa orgánica se lavó una vez más con agua (143 mL) para eliminar las sales de metanosulfonato. El lote se destiló usando vacío (5-10 pulgadas de Hg) hasta un volumen del recipiente de 4.5 volúmenes de DCM (45 mL). El contenido del recipiente se agitó durante 1 hora a 38 °C. El recipiente se enfrió a 23-28 °C, durante 1 hora con agitación lenta. Cuando se observó opacidad, el recipiente se cargó lentamente con 14.4 volúmenes de MtBE (144 mL) y el lote se agitó durante 30 minutos a 25 °C (la proporción de DCM/MtBE es 1:3.2, el volumen total de solvente es 18.9). El lote se enfrió lentamente a entre -5 °C y 5 °C, durante al menos 3 horas. El lote se mantuvo durante al menos 1 hora entre -5 °C y 0 °C. La precipitación se verificó mediante la recolección de al menos dos muestras del licor para determinar la cantidad de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida que quedaba en solución. El lote se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con una mezcla fría (0 °C) de DCM/MtBE 1:4 (51 mL). La torta húmeda de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida se secó en un horno de vacío (40-45 °C, 25 pulgadas de Hg) para dar la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (8.33 g, 0.0425 mol, 75.7% de rendimiento; 53% de rendimiento en 5 etapas a partir de 3,5-dimetoxianilina). Se ha estudiado el uso de un solvente alternativo a diclorometano y se realiza de manera similar al diclorometano. Los ejemplos de solventes alternativos incluyen, pero no se limitan a, ésteres como acetato de isopropilo y acetato de etilo, y éteres como 2-metiltetrahydrofurano. Además, también se han examinado sistemas alternativos de precipitación con o sin antisolvente. El sistema de precipitación puede incluir, pero no se limita a, ésteres como acetato de isopropilo, éteres como 2-metiltetrahydrofurano y alcoholes como alcohol isopropílico. El intervalo de rendimiento de estas modificaciones en el procedimiento experimental es del 72-79%. Además, la pureza del compuesto deseado es consistentemente superior al 99%.

Ejemplo 6

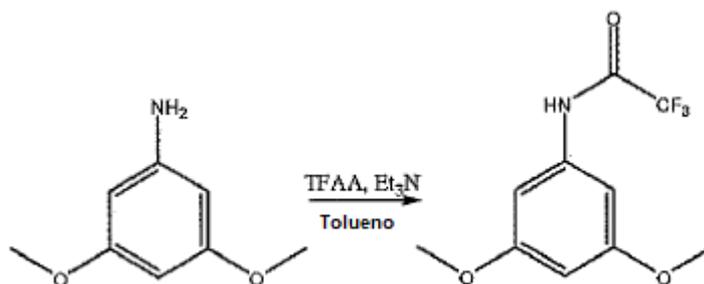
2-amino-4,6-dimetoxibenzamida

Se cargó 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo (50.0 g, 0.2805 mol, 1 eq.) en un recipiente de vidrio de 3 L en atmósfera de N₂ y se inició la agitación. Se cargó ácido metanosulfónico (537 mL, 8.29 mol, 29.5 eq) en el recipiente y la reacción se calentó a 100-115 °C, durante 1-2 horas. Tras la verificación de la finalización de la reacción por HPLC, el lote se enfrió a 20-30 °C. Después de enfriar, se adicionó diclorometano (334 mL) y agua fría (807 mL) (5-10 °C) para mantener la temperatura en el intervalo de 10-30 °C. Se cargó 50% de cáustico (423 mL) en el recipiente usando un embudo de adición mientras se mantenía a 0-30 °C. El ajuste fino del pH a 6.5 a 7.5 se finalizó usando HCl al 32% o 50% de cáustico, o soluciones diluidas de los mismos. Tras el equilibrio, se realizó el primer corte de fase orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM (371 mL y 286 mL, respectivamente). Se

adicionó diclorometano (271 mL) a las capas orgánicas combinadas y la capa orgánica se lavó con agua (714 mL) para eliminar las sales de metanosulfonato. Se adicionó diclorometano (79 mL) a las capas orgánicas combinadas y la capa orgánica se lavó una vez más con agua (714 mL) para eliminar las sales de metanosulfonato. El lote se destiló usando vacío (5-10 pulgadas de Hg) hasta un volumen de recipiente de 6 volúmenes de DCM (300 mL). El intercambio de solvente con acetato de isopropilo (2 intercambios de 402 mL y 484 mL respectivamente) se finalizó cuando quedaba menos del 1-2% de DCM y el volumen del recipiente estaba entre 400-450 mL. El contenido del recipiente se agitó durante 1 hora a 85-90 °C. El recipiente se enfrió a 50 °C, durante al menos 2 horas con agitación lenta. El recipiente se cargó lentamente con MtBE (250 mL) y el lote se agitó durante 30 minutos a 50 °C. El lote se enfrió lentamente a 30 °C, durante al menos 1 hora. El lote se enfrió a -5 °C y 5 °C, durante al menos 2 horas. El lote se mantuvo entre -5 °C y 5 °C, durante al menos 1 hora. La precipitación se verificó mediante la recolección de al menos dos muestras del licor para determinar la cantidad de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida que quedaba en solución. El lote se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con MtBE frío (0 °C) (100 mL). La torta húmeda de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida se secó en un horno de vacío (40-45°C, 25 pulgadas de Hg) para dar la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (42.79 g, 0.218 mol, 77.7% de rendimiento; 54.5% de rendimiento en 5 etapas a partir de 3,5-dimetoxianilina). Las variaciones de los volúmenes de solvente usados durante la extracción: y: las porciones de precipitación en este ejemplo pueden proporcionar un rendimiento y/o pureza mejorados o reducidos. Un experto en el arte puede modificar estas condiciones para el resultado deseado.

Ejemplo 7

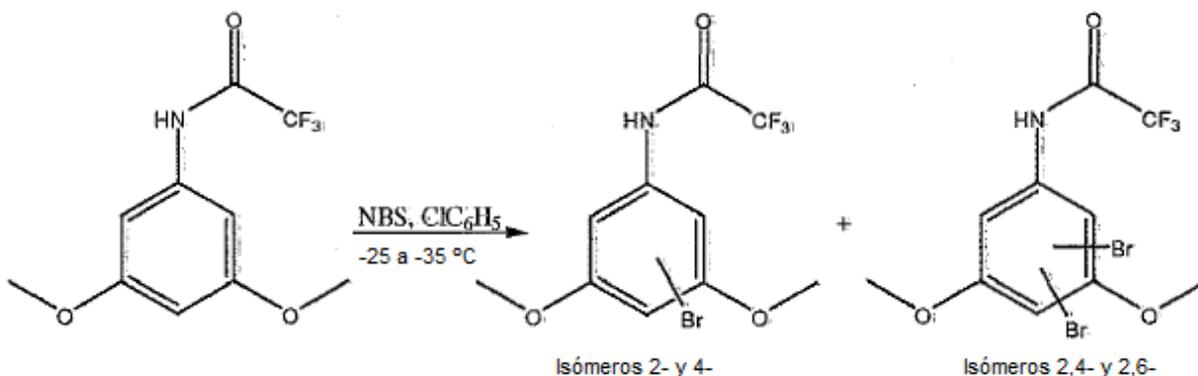
3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida



En un matraz encamisado de 1 L, equipado con un agitador mecánico y un termopar, se cargaron 3,5-dimetoxianilina finamente molida (51.20 g, 0.33 mol), trietilamina (38.21 g, 0.38 mol) y tolueno (246.70 g). El enfriador se ajustó a 15 °C y cuando la temperatura de reacción alcanzó ese valor, se adicionó anhídrido trifluoroacético (73.51 g, 0.35 mol) durante 1.5 horas manteniendo la temperatura de reacción en torno a 20 °C. Luego se adicionó agua (124.69 g) a la solución enfriada (15 °C) y cuando la mezcla de reacción se enfrió a 12 °C precipitaron los sólidos de la reacción. La solución bifásica se filtró y los sólidos se agitaron con agua (326.38 g) durante 15 minutos. El producto se filtró y se secó para producir un sólido de color blanco crema (71.15 g, 85.4% de rendimiento).

Ejemplo 8

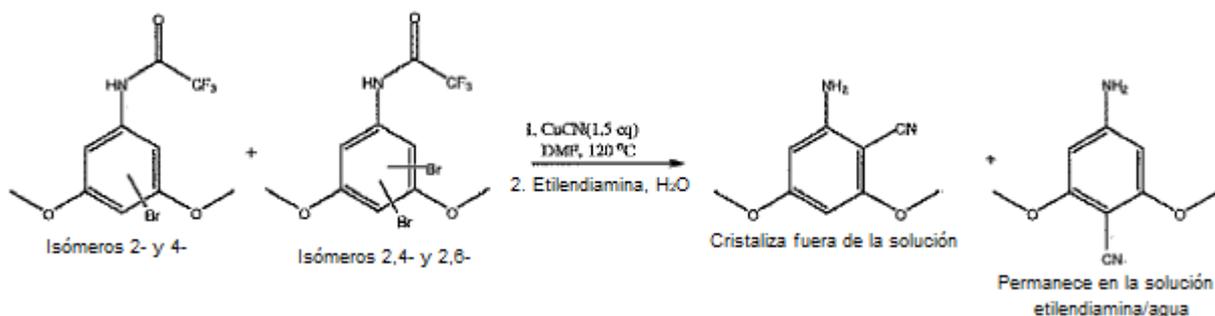
Bromo- 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida



Se adicionó una solución de clorobenceno (434.04 g) y 3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida (50.03 g, 0.20 mol, 1.0 equivalentes molares) a un matraz de 1 L equipado con un agitador mecánico y un termopar. El matraz se enfrió en un baño de alcohol isopropílico y se adicionaron pequeñas cantidades de hielo seco para mantener la temperatura de la solución en el matraz a aproximadamente -25 °C. Se adicionó NBS (37.07 g, 0.20 mol, 1.04 equivalentes molares) en pequeñas porciones a la mezcla de reacción durante 1.2 horas mientras se mantenía la temperatura de reacción a -25 a -35 °C. La solución luego se calentó a 0-1 °C, durante 3.5 horas. Se adicionó una muestra de reacción a una solución de tiosulfato de sodio y se analizó la capa orgánica mediante GC. Se adicionó agua (100.01 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó luego dos veces más con agua (101.08 y 100.94 g). El solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria a vacío para producir un sólido de color blanco crema (63.04 g).

Ejemplo 9

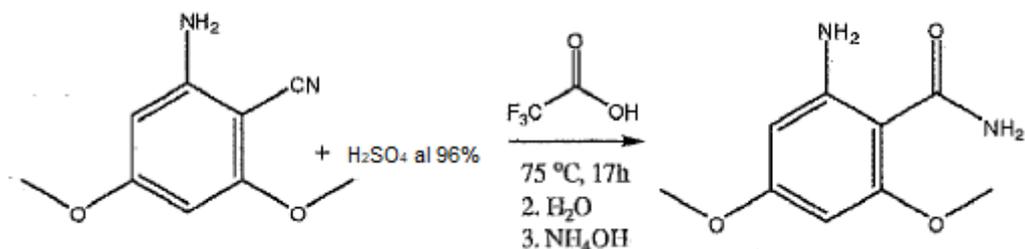
2-ciano-3,5-dimetoxitri-fluoroacetanilida



Se disolvió la mezcla de isómeros bromados en bruto (40.06 g) en DMF (234.79 g) en un matraz de 500 mL equipado con un termopar y un agitador mecánico. Se adicionó cianuro cuproso (16.95 g) a la solución a temperatura ambiente. La solución oscura se calentó después a 120 °C y se mantuvo a esa temperatura de reacción durante 4.25 horas. Después de que la mezcla de reacción cruda se había enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en un matraz Erlenmeyer que contenía agua (222.27 g) que se agitó rápidamente a medida que se adicionó la solución. Los sólidos que precipitaron se filtraron y lavaron con agua (121.94 g). Cuando el lavado con agua de los sólidos se combinó con la solución de agua/DMF, se obtuvieron sólidos adicionales. Estos sólidos se lavaron con agua (122.16 g). Un matraz de 1 L equipado con un agitador mecánico y un termopar se cargó con agua (292.32 g). Se adicionó lentamente etilendiamina (106.92 g) a la solución agitada. Los sólidos de reacción combinados se alimentaron a la solución agitada. Una vez completada la adición, la temperatura de reacción se elevó a 50 °C y esa temperatura se mantuvo durante 0.5 h. A medida que la solución se enfrió nuevamente a temperatura ambiente, precipitaron sólidos de la solución. Estos sólidos se filtraron para producir el producto (15.29 g).

Ejemplo 10

2-amino-4,6-dimetoxiben-zamida



Se cargó ácido trifluoroacético (6.52 g, 4.4 mL) en un matraz equipado con una barra de agitación magnética y un termopar. Se cargó ácido sulfúrico (96%, 9.2 g, 5 mL) en el matraz. En pequeñas porciones, se cargó 2-amino-4,6-dimetoxiben-zonitrilo (1.01 g, ~76% de pureza) en la solución de ácido mixto en el matraz. Se adicionó un condensador y la solución se calentó a 75 °C, durante 17 h. Después de que la mezcla oscura se había enfriado a temperatura ambiente, se cargó en agua (9.79 g), se enfrió en un gran baño de hielo mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Se adicionó hidróxido de amonio concentrado (19.37 g) gota a gota a la solución enfriada (la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 15 °C). La solución se extrajo luego dos

veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para producir el producto deseado (0.45 g) como un sólido de color marrón claro.

Ejemplo 11

3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida

- 5 Se cargó 3,5-dimetoxianilina (50 g), trietilamina (50 mL) y MtBE (450 mL) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro con agitación superior. La mezcla se agitó y se enfrió con un baño de metanol/hielo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se adicionó anhídrido trifluoroacético (50 mL) mientras se mantenía una temperatura de reacción de menos de 30°C . La reacción se verificó por HPLC para la finalización de la reacción. La solución de MtBE del producto 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida se enfrió luego a menos de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en preparación para la etapa de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida del procedimiento.

Ejemplo 12

Bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida

- 15 La solución de MtBE 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida contenida en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro se enfrió a -5 a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. En un matraz Erlenmeyer de 125 mL se cargó DBDMH (47.5 g) y N, N-dimetilacetamida (55 mL). La mezcla DBDMH se agitó hasta la disolución y se cargó en la solución fría de 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida. Se mantuvo una temperatura de menos de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante la adición. El lote fue verificado por HPLC para la finalización de la reacción. Cuando se finalizó la reacción, la mezcla se calentó a 40°C y se cargó con agua (100 g) en el lote. La agitación se detuvo y las fases se dejaron separar. La fase acuosa inferior se retiró y se cargó agua (25 g) en la solución de MtBE de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida. El lote se agitó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y las fases se separaron por eliminación de la fase acuosa inferior. El matraz estaba equipado con una trampa Dean-Stark. La solución de MtBE de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida se calentó a reflujo y se recogió agua residual en la trampa. Cuando el agua dejó de acumularse en la trampa, MtBE se destiló hasta que se obtuvo una temperatura del recipiente de $75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se cargó heptano (500 mL) en la mezcla. El lote se agitó y se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se retiró el calentamiento externo y el lote se enfrió a $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. La bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida precipitada se aisló por filtración, se lavó con heptano (100 mL) y se secó en un horno de vacío a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. El procedimiento produjo 99.6 gramos de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida con un rendimiento del 93%.

Ejemplo 13

- 30 Este ejemplo proporciona diversas condiciones según la presente invención para la conversión de 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo en 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida. Las principales vías de hidratación son: ácida, básica y catalítica (que implica un catalizador además de otro reactivo), o el uso de diversos grupos de metales para facilitar la reacción. El tiempo de reacción varía en las siguientes condiciones, el intervalo óptimo de temperatura de reacción es desde aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $115\text{ }^{\circ}\text{C}$, con la finalización de la reacción en 1 hora a 2 horas.

- 35 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo (2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo), CH_3SO_3H , con o sin Al_2O_3 , tratamiento con KOH y/o 50% de cáustico y/o solución reguladora de fosfato y/o carbonato de potasio al 30% a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 2-4 horas. Producto no aislado Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida: 78-88% (por HPLC).

2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, CH_3SO_3H . Tratamiento con 50% de cáustico; Precipitación en 1-4 DCM/1-6 MtBE a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 0.5-4 horas. Rendimiento aislado 28-64%; Pureza 97.5-98.2% de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida;

- 40 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, CH_3SO_3H . Tratamiento con 50% de cáustico; Precipitación en 1:3.2 DCM/MtBE a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora. Rendimiento aislado 78.5%; Pureza 99.64% de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, CH_3SO_3H . Tratamiento con 50% de cáustico; Precipitación en 1:3.2 DCM/MtBE a $100\text{-}115\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1.5 horas. Rendimiento aislado 75.7%; Pureza 99.82% de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

- 45 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, CH_3SO_3H . Tratamiento con 50% de cáustico; Precipitación en acetato de isopropilo/MtBE 1.6:1 a $105\text{-}110\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 2 horas. Rendimiento aislado 77.7%; Pureza 99.58% de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.

2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, CH_3SO_3H . Tratamiento con 50% de cáustico (sin DCM - solvente alternativo); Precipitación en 1.38:1 de acetato de isopropilo/MtBE a $105\text{-}110\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 2 horas. Rendimiento aislado 77.1%; Pureza 99.61% de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida

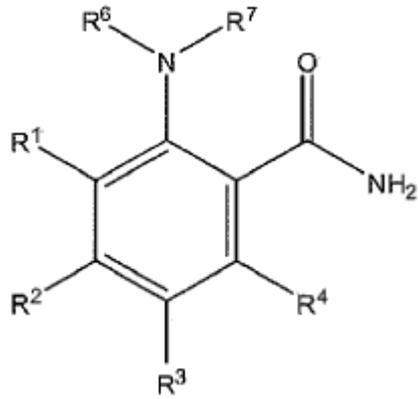
- 50 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, hidróxido de potasio al 85% en polvo, t-butanol a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 20.4 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 76% (por GC).

ES 2 664 050 T3

- 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, ácido polifosfórico a 115 °C, durante 6.9 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 100% (por GC).
- 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, hidróxido de sodio al 85%, 1,2-propanodiol, agua, microondas a 150 °C, durante 0.16-58 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 60-84% (por GC).
- 5 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, hidróxido de potasio al 85%, t-butanol, microondas. 150 °C. 0.08-1.08 horas. Producto no aislado Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 62-84% (por GC).
- 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, agua a 50 °C, durante 48 horas. Producto no aislado Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida ~ 5% (por GC).
- 10 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, acetaldoxima, catalizador de Pd, PPh_3 , etanol acuoso a 75 °C, durante 22-144 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 20-36% (por GC).
- 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, acetaldoxima, catalizador de Pd, PPh_3 , tolueno a 75 °C, durante 144 horas. Producto no aislado Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 12-18% (por GC).
- 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, KOH (escamas), alcohol t-amílico, H_2O , ácido de Lewis (cat.) a 98 °C, durante 22-130 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 9-49% (por GC).
- 15 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, hidróxido de cesio o bario, alcohol t-amílico a 106 °C, durante 19-20 horas. Producto no aislado Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida ~ 2 a 3% (por GC).
- 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, ácido metanosulfónico, ácido acético glacial a 120 °C, durante 8.7 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 1.8% (por GC).
- 20 2-amino-4,6-dimetoxibenzonitrilo, nitrato férrico*9 H_2O , agua a 100 °C, durante 21 horas. Producto no aislado. Conversión a 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida 0.4% (por GC).

REIVINDICACIONES

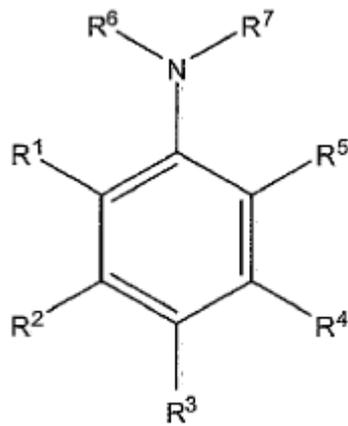
1. Un procedimiento de producción de al menos un



(Compuesto I)

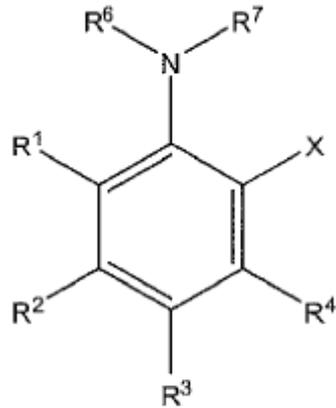
5 en el que el procedimiento comprende:

(i) combinar al menos un



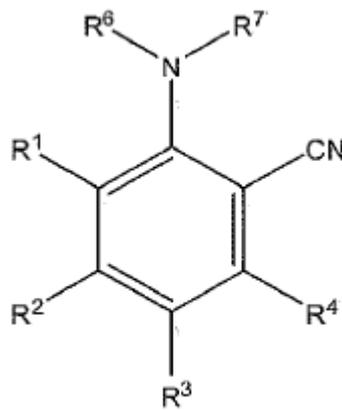
(Compuesto II)

con al menos un agente de halogenación para producir al menos un



(Compuesto III)

(ii) combinar el al menos un compuesto III con al menos un agente de cianación para producir al menos un



(Compuesto IV)

y;

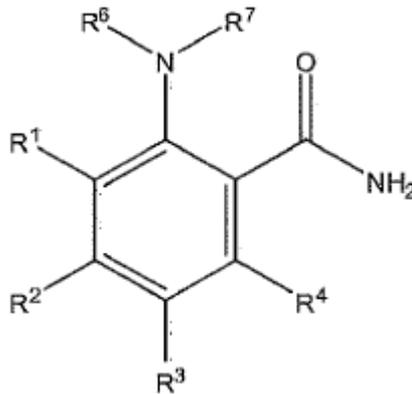
- 5 (iii) combinar el al menos un compuesto IV con al menos un agente de hidratación y/o al menos un catalizador hidratante para producir el al menos un compuesto I,
- en el que R¹ y R⁵ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un hidroxilo o un alcoxi C₁-C₆;
- en el que R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆;
- 10 en el que R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un grupo protector, o un grupo director;
- en el que X representa una unidad estructural halo o una unidad estructural tipo halo seleccionada de Cl, Br, I, -OTf, -OMs, u -OTs;
- en el que al menos uno de R¹ y R⁵ representa un hidrógeno; y
- 15 siempre que en el compuesto II, R⁷ represente un grupo protector o un grupo director, y ya sea

(1) antes de la etapa (ii), el al menos un compuesto III se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆, o

5 (2) antes de la etapa (iii), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆;

en el que el término alquilo incluye un hidrocarburo primario, secundario o terciario lineal, ramificado o cíclico saturado.

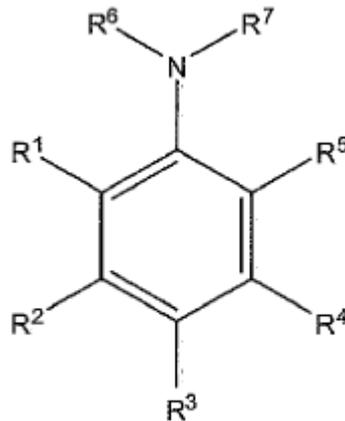
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, de producción de al menos un



(Compuesto I)

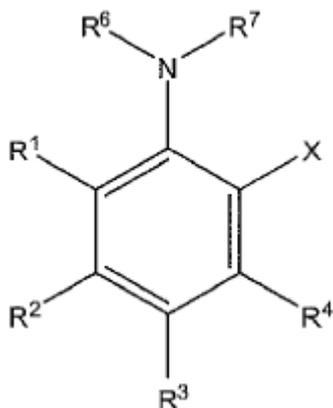
10 en el que el procedimiento comprende:

(i) combinar al menos un



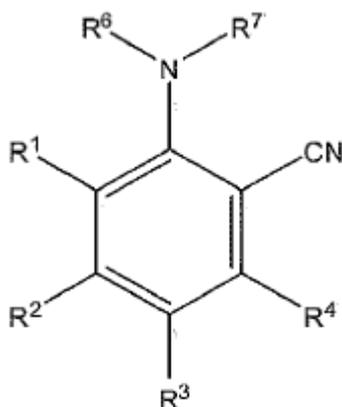
(Compuesto II)

con al menos un agente de halogenación para producir al menos un



(Compuesto III)

(ii) combinar el al menos un compuesto III con al menos un agente de cianación para producir al menos un



(Compuesto IV)

5 (iii) combinar el al menos un compuesto IV con al menos un primer agente de precipitación para precipitar al menos el compuesto IV; y

(iv) combinar el al menos un compuesto IV con al menos un agente de hidratación y/o al menos un catalizador hidratante para producir el al menos un compuesto I,

en el que R¹ y R⁵ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un hidroxilo o un alcoxi C₁-C₆;

10 en el que R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆;

en el que R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un grupo protector, o un grupo director;

en el que X representa una unidad estructural halo o una unidad estructural tipo halo seleccionado de Cl, Br, I, -OTf, -OMs, u -OTs;

15 en el que al menos uno de R¹ y R⁵ representan un hidrógeno; y

siempre que en el compuesto II, R⁷ represente un grupo protector o un grupo director, y ya sea

(1) antes de la etapa (ii), el al menos un compuesto III se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆, o

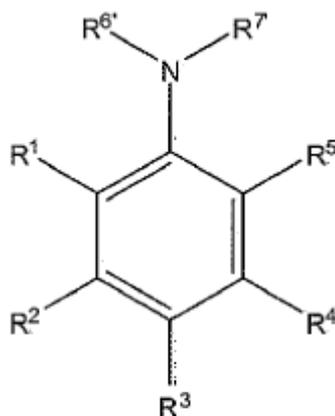
5 (2) antes de la etapa (iii), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que antes de la etapa (iv), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un segundo agente de precipitación para precipitar el al menos un compuesto IV; o

10 en el que antes de la etapa (ii), el al menos un compuesto III se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆; o

en el que antes de la etapa (iii), el al menos un compuesto IV se combina con al menos un agente de desprotección de modo que el grupo protector o grupo director representado por R⁷ se reemplaza por un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

15 4. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el al menos un compuesto II se produce mediante un procedimiento que comprende combinar al menos un



(Compuesto V)

con al menos un agente de protección para producir el al menos un compuesto II,

en el que R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

20 5. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un alcoxi C₁-C₆, preferiblemente al menos dos de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente alcoxi C₁-C₆, y más preferido al menos tres de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆.

6. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que R² y R⁴ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆, y R¹ y R³ representan cada uno un hidrógeno.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el alcoxi C₁-C₆ es un metoxi.

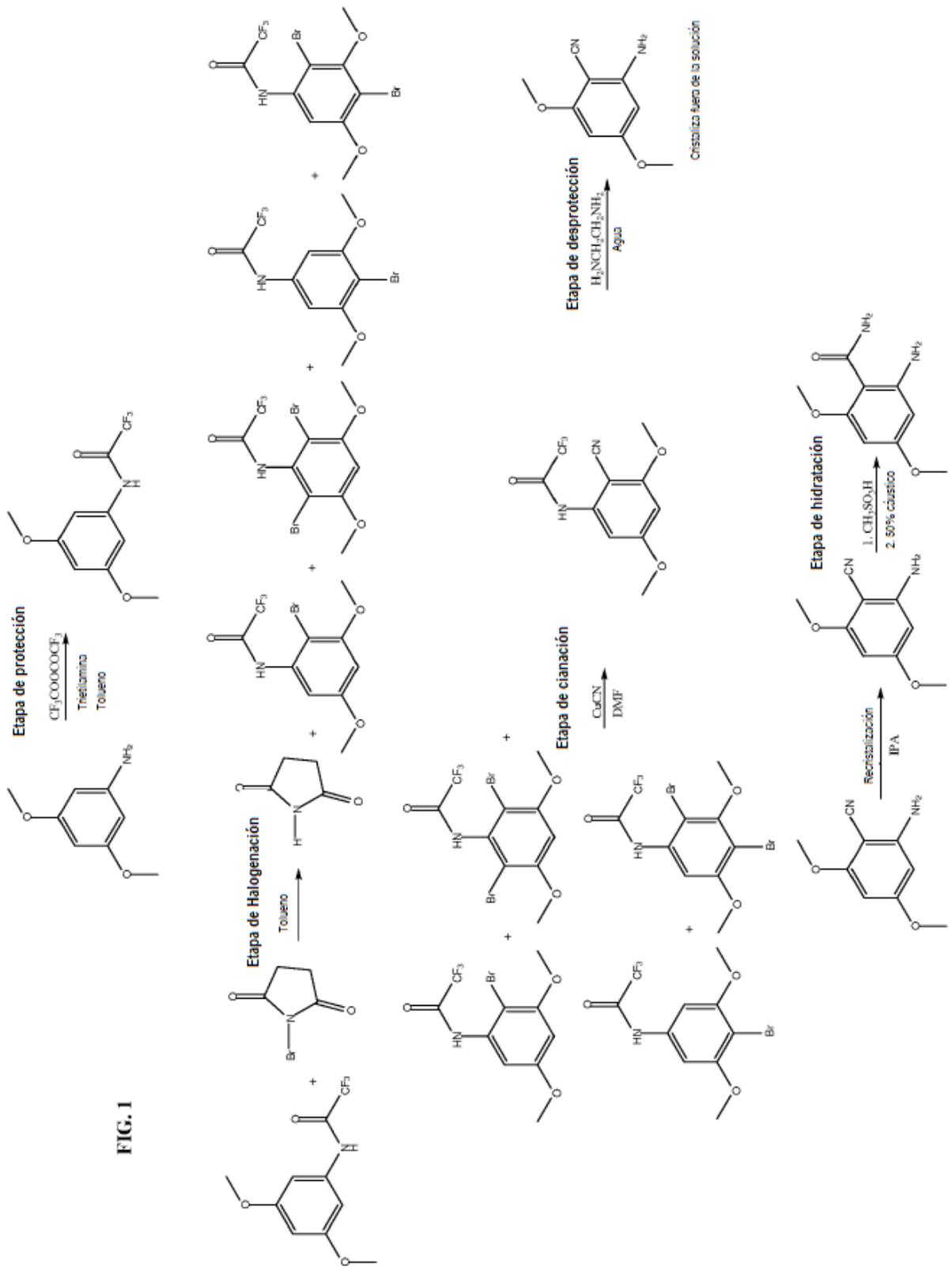
25 8. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el agente de protección comprende un anhídrido, en el que el anhídrido es preferiblemente anhídrido trifluoroacético.

9. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el al menos un agente de halogenación comprende DBDMH o N-bromosuccinimida.

30 10. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el agente de hidratación comprende agua, y/o en el que el catalizador hidratante comprende al menos un ácido, preferiblemente seleccionado de ácido trifluoroacético, sulfúrico y metanosulfónico.

11. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además llevar a cabo las etapas (i) - (iii) en una reacción de procedimiento de un solo recipiente.
12. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que en el compuesto II, R² y R⁴ representan cada uno independientemente un alcoxi C₁-C₆, R¹ y R³ representan cada uno un hidrógeno, y R⁷ representa trifluoroacetilo.
- 5 13. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el al menos un agente de cianación comprende CuCN o comprende K₄Fe(CN)₆ y CuI.
14. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el compuesto I es 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.
15. Un procedimiento que comprende:
- (i) proteger la 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;
- 10 (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;
- (iii) cianar la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato;
- (iv) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato; e
- 15 (v) hidratar el precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.
16. Un procedimiento según la reivindicación 15 que comprende:
- (i) proteger la 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;
- (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;
- 20 (iii) cianar la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato;
- (iv) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato e inducir la precipitación para producir un precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada; e
- 25 (v) hidratar el precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.
17. Un procedimiento según la reivindicación 15 o 16 que comprende:
- (i) proteger la 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;
- (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;
- 30 (iii) cianar la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato;
- (iv) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato e inducir la precipitación para producir un primer precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada;
- 35 (v) reprecipitar el primer precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir un segundo precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada, e
- (vi) hidratar el segundo precipitado que comprende la 3,5-dimetoxianilina cianada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.
18. Un procedimiento que comprende:
- 40 (i) proteger una 3,5-dimetoxianilina con un agente de protección para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida;

- (ii) halogenar la 3,5-dimetoxianilina protegida con un agente de halogenación para producir una 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada;
 - (iii) desproteger la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada para producir una 3,5-dimetoxianilina halogenada;
 - (iv) precipitar la 3,5-dimetoxianilina halogenada;
- 5 (v) cianar la 3,5-dimetoxianilina halogenada con un agente de cianación para producir una 3,5-dimetoxianilina cianada;
- (vi) precipitar la 3,5-dimetoxianilina cianada, e
- (vii) hidratar la 3,5-dimetoxianilina cianada precipitada para producir la 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida.
- 10 19. El procedimiento según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que la 3,5-dimetoxianilina protegida es 3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida, o
- en el que la 3,5-dimetoxianilina protegida halogenada comprende isómeros de bromo-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida, o
- en el que la 3,5-dimetoxianilina protegida con cianato comprende isómeros de ciano-3,5-dimetoxitrifluoroacetanilida.
- 15 20. El procedimiento según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que el agente de protección comprende un anhídrido, preferiblemente anhídrido trifluoroacético, o
- en el que el agente de protección es un cloruro de ácido.
21. El procedimiento según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que el agente de halogenación comprende N-bromosuccinimida.
- 20 22. El procedimiento según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que el agente de cianación comprende CuCN o comprende $K_4Fe(CN)_6$ y CuI.
23. El procedimiento según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que el agente de hidratación comprende agua y/o el catalizador hidratante comprende al menos un ácido seleccionado entre ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico.



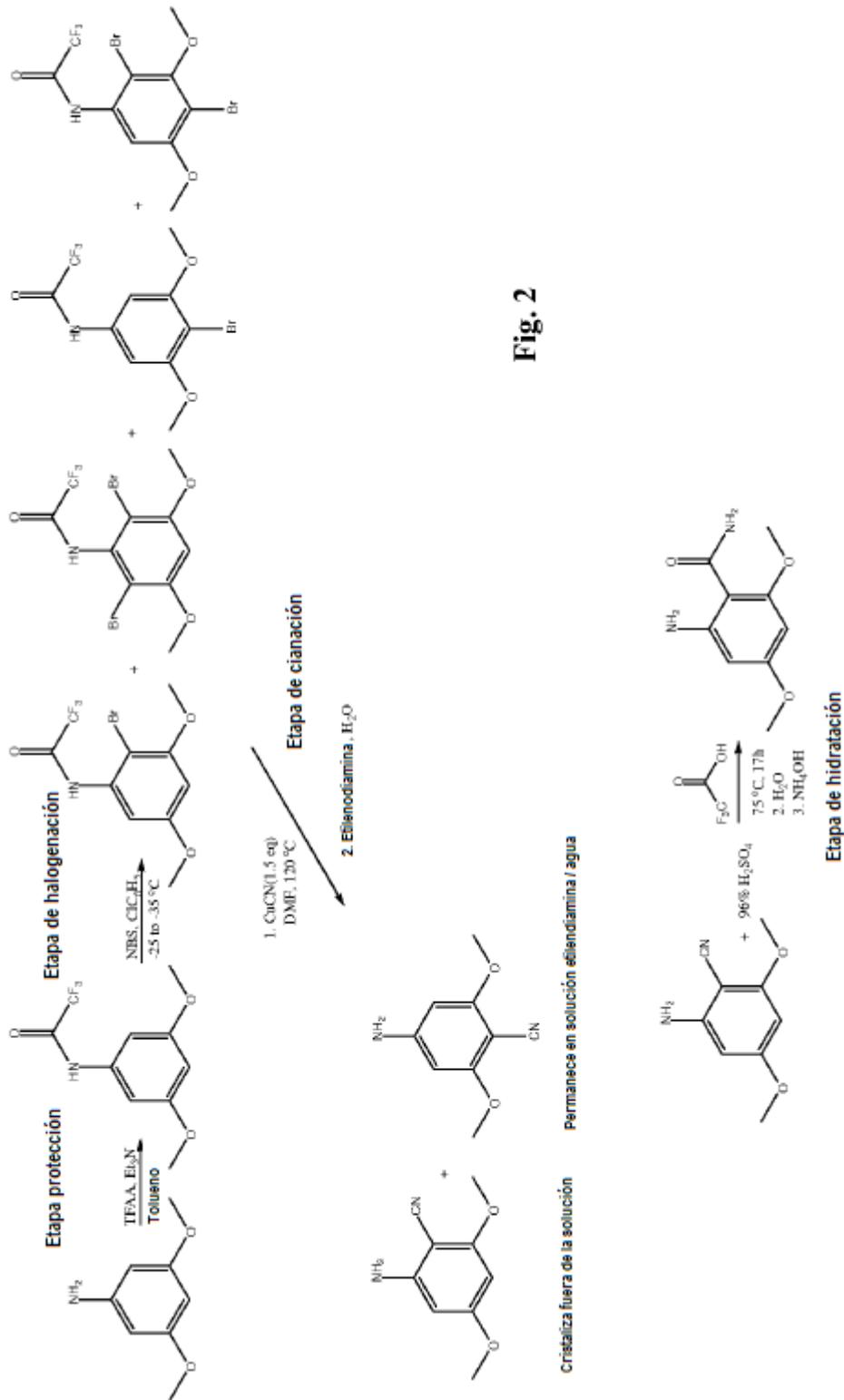


Fig. 2