

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 093**

51 Int. Cl.:

C07C 45/63 (2006.01)

C07C 47/11 (2006.01)

C07C 47/24 (2006.01)

C07D 233/58 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012 PCT/GB2012/051746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13014428**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12766318 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2734508**

54 Título: **Nuevos procedimiento de preparación de imidazoles 4-sustituidos**

30 Prioridad:

22.07.2011 US 201161510538 P

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

24.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EKLUND, LARS;
HANSSON, LARS;
LUNDHOLM, TOMMY;
HOLMBERG, PÅR y
EEK, MARGUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 093 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).

DESCRIPCION

Nuevos procedimiento de preparación de imidazoles 4-sustituidos

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento. En particular, se refiere a un nuevo procedimiento en la preparación de compuestos conocidos que tienen un núcleo de imidazol 4-sustituido, por ejemplo, medetomidina y variantes de la misma que pueden haberse empleado como ingrediente activo en productos antiincrustantes tales como Selectope^{MR}. La invención también se refiere a la producción de nuevos compuestos intermedios.

10 La mayoría de las rutas previamente conocidas para medetomidina se basan en una síntesis a partir de compuestos en los que el anillo de imidazol ya está formado. Por ejemplo, la solicitud internacional de patente WO 2009/053709, la solicitud de patente europea EP 1 918 282, la solicitud de patente británica GB 2 101 114 y la solicitud de patente china 101921234 divulgan todos ellos ejemplos de dicha síntesis. La solicitud internacional de patente WO 2011/070069 divulga un procedimiento de preparación de medetomidina, en el que uno de los materiales de partida es el ácido 2,3-dimetilbenzoico. La secuencia del procedimiento contiene numerosas etapas de síntesis (aproximadamente siete), uno de los cuales implica una etapa de reacción de formación del anillo de imidazol. La reacción de formación del anillo de imidazol tiene un precursor de diamina específico, y el producto resultante contiene un anillo de imidazol sustituido con un grupo bencilo (que debe eliminarse) y que es α con respecto a un grupo carbonilo (que debe modificarse a un alqueno y luego reducirse).

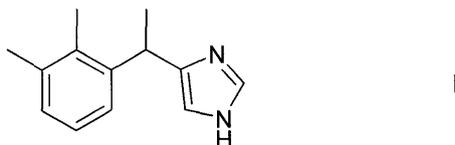
15 La presente invención elude el uso potencialmente desventajoso de los derivados de imidazol como materiales de partida.

También existen otras desventajas con las síntesis previas de medetomidina (y similares). Los procedimientos divulgados previamente pueden ser desventajosos desde el punto de vista económico o medioambiental. También pueden ser desventajosos desde el punto de vista de la eficiencia y la escalabilidad. Todos estos factores son cruciales para los procedimientos que deben llevarse a cabo a escala industrial.

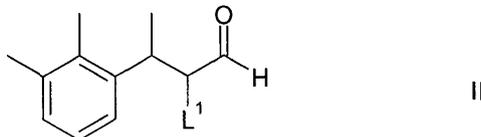
- 25 En resumen, solo hay un número limitado de procedimientos conocidos de preparación de ciertos derivados de imidazol 4-sustituidos (por ejemplo, medetomidina). Por lo tanto, existe la necesidad de procedimientos alternativos y/o mejorados.

30 El listado o discusión de un documento aparentemente publicado previamente en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o de conocimiento general común.

En un primer aspecto de la invención, ahora se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



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



- 35 en la que:

L^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo halo adecuado (por ejemplo, bromo), un grupo sulfonato (por ejemplo, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{-alquilo } C_{1-12}$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{-arilo/heteroarilo}$, tal como $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$), un grupo oxiacilo (por ejemplo, $-\text{OC}(\text{O})\text{-alquilo } C_{1-12}$, tal como acetoxi) o similares,

- 40 en presencia de:

(a) una fuente de formamidina, tal como formamidina (o una sal o derivado de la misma, tal como acetato de formamidina, hidrohloruro de formamidina y/o ácido formamidinsulfínico) o una mezcla de una sal de amonio (por ejemplo, un haluro de amonio, tal como cloruro de amonio) y ácido fórmico; o

(b) formamida,

- 45 cuyo procedimiento se denomina en lo sucesivo "el procedimiento de la invención".

El procedimiento de la invención puede realizarse empleando sales, solvatos o derivados protegidos (de compuestos de fórmula II), produciendo de ese modo compuestos que pueden o no pueden producirse en forma de una sal o solvato (por ejemplo, correspondiente), o un derivado protegido del mismo (de compuestos de fórmula I).

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

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

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

Los compuestos empleados o producidos por los procedimientos descritos en este documento (es decir, aquellos que implican el procedimiento de la invención) pueden exhibir tautomería. El procedimiento de la invención abarca, por lo tanto, el uso o la producción de tales compuestos en cualquiera de sus formas tautoméricas, o en mezclas de cualquiera de tales formas.

15 De forma similar, los compuestos empleados o producidos por los procedimientos descritos en este documento (es decir, aquellos que implican el procedimiento de la invención) también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros y pueden exhibir actividad óptica. El procedimiento de la invención abarca, por lo tanto, el uso o la producción de tales compuestos en cualquiera de sus formas ópticas o diastereoisoméricas, o en mezclas de cualquiera de tales formas.

20 Además, los compuestos empleados o producidos por los procedimientos descritos en la presente memoria (por ejemplo, compuestos de fórmula IIA como se definió aquí anteriormente) pueden contener dobles enlaces y pueden existir por lo tanto como isómeros geométricos E (cis) y Z (trans) alrededor de cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están por lo tanto incluidos dentro del alcance de la invención.

25 A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi (es decir, -O-alquilo) como se definen aquí pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de tres) de átomos de carbono de cadena ramificada, y/o cíclica. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos alquilo y alcoxi también pueden ser parcialmente cíclicos/acíclicos. Dichos grupos alquilo y alcoxi también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, ser insaturados. Adicionalmente, los grupos alquilo pueden denominarse opcionalmente
30 sustituidos (aunque preferiblemente no están sustituidos), por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), -CN y alcoxi C₁₋₆, en el que el resto alquilo del grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor. En particular, los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor (o no sustituidos).

35 A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquileo como se definen en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, pueden ser ramificados. En particular, alquileo puede referirse a grupos alquileo de cadena lineal. Adicionalmente, los grupos alquileo pueden denominarse como opcionalmente sustituidos (aunque preferiblemente no están sustituidos), por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), -CN y alcoxi C₁₋₆, en el que el resto alquilo del grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor. En particular, los grupos alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor (o no sustituidos).
40

El término "arilo", cuando se usa en este documento, incluye grupos C₆₋₁₀. Dichos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y, cuando son policíclicos, pueden ser total o parcialmente aromáticos. Los grupos arilo C₆₋₁₀ que pueden mencionarse incluyen fenilo, naftilo y similares. Para evitar dudas, el punto de unión de los sustituyentes en los grupos arilo puede ser cualquier átomo de carbono del sistema de anillo. El término "heteroarilo", cuando se usa en el presente documento, incluye grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Tal grupo heteroarilo puede comprender uno, dos o tres anillos, de los cuales al menos uno es aromático. Los sustituyentes en grupos heteroarilo pueden, cuando sea apropiado, estar ubicados en cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser cualquier átomo en el sistema de anillo que incluye (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Adicionalmente, tales grupos arilo/heteroarilo también están opcionalmente sustituidos (aunque preferiblemente están sin sustituir), por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ (en el que el resto alquilo del grupo alquilo/alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor).
50

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

Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos que contienen al menos un heteroátomo (en particular, al menos un átomo seleccionado entre O, S y N). En particular, tales grupos

5 pueden ser monocíclicos. Tales grupos heterocicloalquilo como los mencionados en la presente memoria pueden denominarse opcionalmente sustituidos (aunque preferiblemente no están sustituidos), por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ (en el que el resto alquilo del grupo alquilo/alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor). En particular, los grupos heterocicloalquilo a los que se hace referencia en la presente memoria están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor (o no sustituidos).

10 El procedimiento de la invención se realiza preferiblemente en presencia de una fuente de formamidina (por ejemplo, formamidina, o una sal apropiada o derivado de la misma). Más preferiblemente, se realiza en presencia de acetato de formamidina, aunque también son posibles otros derivados, por ejemplo, otras sales tales como hidroháluro de formamidina (por ejemplo, HCl), ácido formamidinsulfínico y/u otras sales o derivados que pueden estar disponibles comercialmente). La formamidina y, en particular, el acetato de formamidina pueden tener la ventaja de que se mejora el procedimiento de la invención, por ejemplo, en términos de rendimiento y pureza.

Por lo tanto, en una realización particular que se puede mencionar, el procedimiento se realiza en presencia de acetato de formamidina.

15 En una realización particular que se puede mencionar, L¹ representa un grupo halo adecuado (en particular, bromo).

20 Preferiblemente, se emplea al menos un equivalente del reactivo que promueve la reacción de formación del anillo de imidazol (por ejemplo, acetato de formamidina) en comparación con el compuesto de fórmula II (ya que, de lo contrario, la reacción puede no completarse, comprometiendo así el rendimiento), tal como de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,5 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes o aproximadamente 2 equivalentes. El número preferido de equivalentes maximiza la eficacia y el rendimiento potencial del producto a formar.

25 El procedimiento de la invención puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico polar, por ejemplo, un disolvente alcohólico. Los disolventes más preferidos son etanol e IPA (por ejemplo, etanol). La cantidad de disolvente, con respecto al compuesto de fórmula II debería ser suficiente para que la reacción proceda de manera eficiente. Por ejemplo, se emplea al menos una relación 1:1 del compuesto de fórmula II : disolvente alcohólico (en peso), preferiblemente una relación de al menos 1:2, tal como al menos 1:3. Aunque la relación puede ser 1:10, se prefiere que la relación sea de 1:4 a 1:6 (por ejemplo, entre 1:4 y 1:6, tal como aproximadamente 1:5). Más particularmente, la relación puede ser de 1:6 a 1:7 (por ejemplo, entre 1:6 y 1:7, tal como aproximadamente 1:7). Cantidades más altas de disolvente tienen la desventaja de que la velocidad de reacción puede disminuir debido a la mayor dilución y adicionalmente pueden tener desventajas medioambientales / económicas.

En una realización particular que se puede mencionar, el disolvente adecuado puede seleccionarse entre etanol, alcohol isopropílico (IPA) o una mezcla de etanol o alcohol isopropílico y agua (tal como una mezcla aproximadamente igual).

35 En una realización más particular, el disolvente adecuado es alcohol isopropílico (IPA). En particular, se puede emplear una relación de 1:7 del compuesto de fórmula II : IPA (en peso).

40 Adicionalmente, el procedimiento de la invención se puede realizar en presencia de un disolvente ionizante no acuoso (además del disolvente que ya puede estar presente (por ejemplo, el disolvente alcohólico)). A este respecto, el disolvente adicional preferido es amoníaco líquido o acuoso (por ejemplo, puede emplearse amoníaco acuoso al 25 %). Comparado con el compuesto de fórmula II, se emplea al menos 1 equivalente molar del agente no ionizante (por ejemplo, al menos 5 equivalentes molares, tal como de 5 a 20 equivalentes molares (por ejemplo, entre 5 y 20 equivalentes molares), preferiblemente alrededor de 10 equivalentes molares). En términos de pesos relativos, en comparación con el disolvente primario empleado (por ejemplo, el disolvente alcohólico tal como IPA), asumiendo que el disolvente adicional es amoníaco acuoso al 25 %, la relación de disolvente primario a disolvente adicional es de 1:2 a 10:1 (por ejemplo, entre 1:2 y 10:1), preferiblemente de 1:1 a 5:1 (por ejemplo, entre 1:1 y 5:1, tal como aproximadamente 1,5:1 o 2:1).

50 En una realización particular que se puede mencionar, el disolvente ionizante no acuoso es amoníaco líquido. En una realización más particular de la invención que se puede mencionar, en comparación con el compuesto de fórmula II, se usan de 5 a 20 equivalentes molares de amoníaco líquido (particularmente de aproximadamente 6 a aproximadamente 16, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 (por ejemplo, aproximadamente 9 (tal como aproximadamente 8,9), aproximadamente 12 o 13 (tal como aproximadamente 12,5) o aproximadamente 14 (tal como aproximadamente 14,4) equivalentes molares de amoníaco líquido en comparación con el compuesto de fórmula II).

55 En una realización particular que puede mencionarse, el disolvente primario es IPA y el disolvente ionizante no acuoso es amoníaco líquido (es decir, el disolvente utilizado en la reacción es una mezcla de IPA y amoníaco líquido). Por ejemplo, la reacción se puede realizar en disolvente al menos 90 % (por ejemplo, al menos 95 %, tal como al menos 99 %) del cual consiste en una mezcla de IPA y amoníaco líquido.

Más particularmente, en términos de pesos relativos, la relación de IPA a amoníaco líquido es de 6:1 a 12:1, tal como de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 11:1 (por ejemplo, aproximadamente 11:1 o aproximadamente 86:10). Por ejemplo, la reacción puede realizarse en una mezcla de disolventes que es de 6 a 12 % en peso de amoníaco líquido en IPA (por ejemplo, aproximadamente 8,3 % en peso o, particularmente, aproximadamente 10,4 % en peso de amoníaco líquido en IPA).

El procedimiento de la invención se realiza preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo, superior a temperatura ambiente (por ejemplo, a más de 50 °C, tal como por encima de 80 °C, por ejemplo, a aproximadamente 120 °C, dependiendo del punto de ebullición del sistema disolvente que se emplea) durante un período de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 2 horas) aunque la temperatura y el tiempo de reacción pueden variarse para maximizar la eficiencia de la reacción y el rendimiento. Por ejemplo, cuando el disolvente es una mezcla de amoníaco líquido e IPA (por ejemplo, 10,4 % en peso de amoníaco líquido en IPA), la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 °C (tal como a partir de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, de aproximadamente 77 a aproximadamente 83 °C). En una realización particular que se puede mencionar, el procedimiento de la invención puede comprender la etapa de añadir el compuesto de fórmula II a una mezcla precalentada que comprende:

(a) algunos o todos los disolventes requeridos (por ejemplo, la mezcla de IPA y amoníaco líquido; por ejemplo, una mezcla que comprende al menos 50 % del disolvente o disolventes totales utilizados en la reacción); y

(b) la fuente de formamidina, tal como formamidina (o una sal o derivado de la misma, tal como acetato de formamidina, hidroháluro de formamidina y/o ácido formamidinsulfínico) o una mezcla de una sal de amonio (por ejemplo, un haluro de amonio, tal como cloruro de amonio) y ácido fórmico.

Como se usa en el presente documento, el término "precalentado" se entenderá que se refiere a una mezcla que, en el punto de adición del compuesto de fórmula II, está a temperatura elevada, por ejemplo superior a temperatura ambiente (por ejemplo, por encima de 50 °C, tal como por encima de 70 °C (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 120 °C), dependiendo del punto de ebullición del sistema disolvente que se emplea y de la presión particular a la que se realiza la reacción). Por ejemplo, cuando el disolvente es una mezcla de amoníaco líquido e IPA (por ejemplo, 10,4 % en peso de amoníaco líquido en IPA), la mezcla precalentada puede estar a una temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 °C (tal como de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, de aproximadamente 77 a aproximadamente 83 °C).

El procedimiento de la invención puede realizarse en un recipiente sellado y, opcionalmente, a presión elevada (es decir, a una presión mayor que la atmosférica). Como se usa en este documento, el término "recipiente sellado" puede referirse a cualquier medio para contener la reacción (por ejemplo, un recipiente de reacción) que impida la liberación del contenido del mismo (por ejemplo, los componentes de la reacción). Los recipientes de reacción particulares que pueden mencionarse incluyen un vial de vidrio sellado y un recipiente de acero sellado, tal como una bomba revestida de PTFE (es decir, un recipiente metálico sellado forrado con politetrafluoroetileno (PTFE)). En particular, el procedimiento puede realizarse en un recipiente sellado y a temperatura elevada y/o presión elevada (por ejemplo, cuando el recipiente está sellado y luego se calientan los contenidos a temperatura elevada, dando como resultado que la reacción se realice a presión elevada).

Después del procedimiento de la invención, se puede aislar el compuesto de fórmula I (o sal, solvato u otro derivado del mismo). Por ejemplo, el sistema disolvente (por ejemplo, amoníaco e IPA) puede eliminarse (por ejemplo, preferiblemente a presión atmosférica normal, por ejemplo, hirviendo el disolvente, aunque el sistema disolvente también puede eliminarse a presión reducida, por ejemplo, mediante destilación a presión reducida) para dejar un residuo. El residuo puede recogerse en una mezcla de agua y disolvente orgánico, o, en otra realización, el residuo puede añadirse al agua (en la última realización, el producto bruto puede separarse simplemente de la capa de agua, eludiendo la necesidad de emplear disolvente orgánico en esta etapa).

Cuando el residuo se recoge en una mezcla de agua y disolvente orgánico, entonces el disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente orgánico no soluble en agua que disuelva el producto (por ejemplo, un disolvente orgánico polar tal como acetato de etilo o un disolvente orgánico no polar tal como un disolvente aromático, por ejemplo, tolueno). En este caso, el pH de la mezcla (el residuo, el agua y el disolvente orgánico) puede ajustarse a 9-10 (empleando, por ejemplo, una base de carbonato, base de hidróxido, base de alcóxido o similar, por ejemplo, carbonato de sodio o hidróxido de sodio) y se separaron las fases. La fase orgánica puede luego lavarse con ácido clorhídrico diluido de manera que el producto esté sustancialmente en la fase acuosa. Después de separar la fase orgánica, el pH de la fase acuosa (que contiene el producto) puede ajustarse entonces a pH 9-10 (empleando, por ejemplo, una base de carbonato, base de hidróxido, base de alcóxido o similar, por ejemplo, carbonato de sodio o hidróxido de sodio) y el producto se extrae de nuevo con un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente orgánico polar, tal como acetato de etilo, o un disolvente orgánico no polar tal como un disolvente aromático, por ejemplo, tolueno). La fase acuosa se separa y la fase orgánica se concentra para dejar un residuo que contiene el producto deseado.

El producto de fórmula I se puede aislar después del procedimiento de la invención como la base libre. Por ejemplo, la base libre se puede aislar como un sólido (por ejemplo, un sólido cristalino), que se puede obtener por

cristalización a partir de un disolvente adecuado (tal como el disolvente orgánico usado en la extracción del producto).

Alternativamente, el producto deseado del compuesto de fórmula I se puede aislar del residuo de la elaboración como una sal correspondiente (por ejemplo, la sal del ácido correspondiente, tal como un haluro de hidrógeno, por ejemplo, HCl), por ejemplo, mediante precipitación. Ventajosamente, la sal (por ejemplo, sal HCl) del compuesto de fórmula I puede ser sólida (o incluso cristalina) y, por lo tanto, puede aislarse fácilmente, por ejemplo, el residuo puede recogerse en un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente orgánico aprótico polar, tal como acetona) y la precipitación, por ejemplo, de la sal de haluro de hidrógeno puede promoverse mediante la adición del haluro de hidrógeno (por ejemplo, ácido clorhídrico, que puede concentrarse, por ejemplo, HCl al 37 % o puede emplearse HCl gaseoso) a un pH inferior (por ejemplo, hasta aproximadamente pH 6). El producto puede filtrarse y lavarse con más disolvente (por ejemplo, acetona). Si se desea, puede aislarse producto adicional o una segunda cosecha de producto (por ejemplo, la sal HCl del compuesto de fórmula I) por destilación del disolvente del licor madre seguido de la adición de acetona libre de agua. Sin embargo, cuando se emplea HCl gaseoso en la etapa de formación de la sal de haluro de hidrógeno, no es necesario realizar el aislamiento de una segunda cosecha de producto (por ejemplo, la sal HCl de la misma).

Si el producto de fórmula I se aísla como la sal, la sal se puede convertir luego en la base libre neutralizando la sal. Las condiciones de reacción que pueden emplearse pueden describirse en los ejemplos (por ejemplo, primero la sal se disuelve en agua y luego se trata con carbón), por ejemplo, la neutralización puede realizarse mediante la adición de una base (por ejemplo, un hidróxido tal como hidróxido de sodio), por ejemplo, a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 55-60 °C) después de lo cual la emulsión resultante se puede enfriar, por ejemplo, a aproximadamente 40 °C, y la cristalización puede inducirse por siembra y la base libre puede aislarse posteriormente.

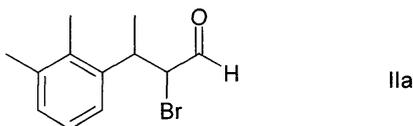
En ciertas realizaciones de la invención que se pueden mencionar, una o más de las siguientes afirmaciones pueden aplicarse al procedimiento de la invención (es decir, al primer aspecto de la invención).

- (a) El procedimiento se realiza en presencia de acetato de formamidina.
- (b) L¹ representa bromo.
- (c) El procedimiento se realiza en un disolvente que es una mezcla de amoníaco líquido en IPA, tal como 6 a 12 % en peso de mezcla de amoníaco líquido en IPA (por ejemplo, aproximadamente 8,3 % en peso o, particularmente, aproximadamente 10,4 % en peso de amoníaco líquido en IPA).
- (d) El procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 °C (tal como de aproximadamente 75 a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, de aproximadamente 77 a aproximadamente 83 °C).
- (e) El procedimiento incluye la etapa de añadir el compuesto de fórmula II a una mezcla precalentada del disolvente o disolventes y la formamidina (o una sal o derivado de la misma), cloruro de amonio/ácido fórmico o similares, en donde la mezcla precalentada puede estar a una temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 °C (tal como de aproximadamente 75 a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, de aproximadamente 77 a aproximadamente 83 °C).
- (f) El procedimiento de la invención se realiza en un recipiente sellado y, opcionalmente, a presión elevada.

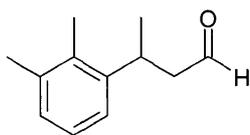
En una realización particular que se puede mencionar, los enunciados (c) a (f) anteriores se aplican al procedimiento de la invención. En una realización más particular, los enunciados (a) a (f) anteriores se aplican al procedimiento de la invención.

En el procedimiento del primer aspecto de la invención, se prefiere que L¹ represente halo, especialmente bromo. Los compuestos de fórmula II son nuevos y, por lo tanto, en un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II.

Los compuestos particulares de fórmula II que se pueden mencionar incluyen un compuesto de fórmula IIa:



En un tercer aspecto de la invención, se pueden preparar nuevos compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula III,



III

5 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto apropiado para introducir el grupo L¹. Por ejemplo, en el caso de la preparación de compuestos de fórmula II en la que L¹ representa halo, reacción en presencia de un reactivo de halogenación apropiado (fuente de iones de halo).

Para introducir un grupo bromo (para preparar los compuestos más preferidos de fórmula II), se puede emplear un reactivo de bromación apropiado (es decir, cualquier fuente adecuada de iones bromuro), por ejemplo, ácido 5,5-dibromo barbitúrico.

10 Alternativamente, el agente de bromación puede ser bromo (es decir, Br₂). Por ejemplo, la bromación puede realizarse en presencia de bromo y un disolvente adecuado, tal como acetato de isopropilo y, opcionalmente, en presencia de un agente complejante adecuado, tal como 1,4-dioxano.

15 La preparación de nuevos compuestos de fórmula II puede realizarse a través de un compuesto intermediario, en la que el compuesto intermedio puede ser un derivado del compuesto de fórmula III. Tales compuestos intermedios se pueden formar mediante la adición de componentes adicionales al procedimiento, cuyos componentes pueden ser, en particular, compuestos orgánicos y/o catalíticos (con respecto a la producción de compuestos de fórmula II).

En una realización particular que se puede mencionar, el procedimiento de preparación de nuevos compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula III se puede realizar en presencia de un compuesto de fórmula IIIa,



en la que:

20 R^a y R^b ambos representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN y alcoxi C₁₋₆ (en el que este último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), o

25 R^a y R^b pueden tomarse juntos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos grupos adicionales que contienen heteroátomos seleccionados de O, S y NR^c

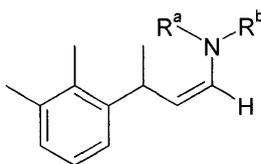
y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ (en donde los dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor); y

30 R^c representa H o un grupo alquilo C₁₋₆, en donde el último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN y alcoxi C₁₋₆ (en donde el último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más flúor átomos).

Los compuestos particulares de fórmula IIIa que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^a y R^b se toman juntos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, de 6 miembros) que contiene opcionalmente uno o dos (por ejemplo, uno) grupo o grupos que contienen heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y NR^c (por ejemplo, un átomo de O).

35 Los compuestos más particulares de fórmula IIIa que se pueden mencionar incluyen morfina.

Cuando el procedimiento de preparación de nuevos compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula III implica la adición de un compuesto de fórmula IIIa, la persona experta apreciará que la reacción puede pasar por un compuesto de fórmula IIIb,

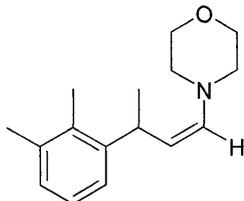


IIIb

40 en la que R^a y R^b son como se definen aquí con respecto a los compuestos de fórmula IIIa.

Por lo tanto, en un cuarto aspecto de la invención, se pueden preparar nuevos compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula IIIb, en las condiciones que se divulgan en este documento con respecto a la preparación de compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula III.

Los compuestos particulares de fórmula IIIb que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula IIIc,



IIIc

5 En particular, cuando el procedimiento implica la adición de un compuesto de fórmula IIIa y/o procede a través de (o se inicia a partir de) un compuesto de fórmula IIIb, la reacción puede implicar primero la adición de un compuesto de fórmula IIIa a un compuesto de fórmula III en presencia de un disolvente adecuado y, opcionalmente, en condiciones adecuadas para la eliminación de agua de la mezcla de reacción (por ejemplo, en donde el disolvente es tolueno y, después de la adición del compuesto de fórmula IIIa, la reacción se calienta al punto de reflujo del disolvente en las denominadas condiciones de Dean-Stark (es decir, usando un aparato de destilación Dean-Stark)).

10 Más particularmente, el procedimiento puede implicar la adición de un exceso (es decir, mayor que un equivalente) del compuesto de fórmula IIIa con relación al compuesto de fórmula III, tal como de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes).

Alternativamente, ciertos compuestos de fórmula IIIa (tales como morfolina) también pueden usarse como el disolvente adecuado (por ejemplo, cuando la reacción se realiza en condiciones adecuadas para la eliminación de agua de la mezcla de reacción, tal como bajo las condiciones de Dean-Stark)

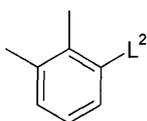
15 La persona experta entenderá que los compuestos de fórmula IIIb (tales como los compuestos de fórmula IIIc) se pueden preparar mediante un procedimiento análogo (por ejemplo, con respecto a la preparación de compuestos de fórmula IIIc, adición de morfolina a una solución de un compuesto de fórmula III en tolueno, seguido de calentamiento en el punto de reflujo del disolvente bajo las condiciones de Dean-Stark).

20 Para el procedimiento de conversión al compuesto de fórmula II en la que L¹ representa bromo (en particular, cuando el procedimiento no implica la adición de un compuesto de fórmula IIIa y/o procede a través de un compuesto de fórmula IIIb), el compuesto de fórmula III puede hacerse reaccionar en presencia del ácido 5,5-dibromo barbitúrico, por ejemplo, de manera que haya al menos un equivalente de iones bromuro en el reactivo empleado (por ejemplo, cuando el reactivo proporciona dos equivalentes del ion haluro, entonces se pueden emplear aproximadamente 0,5 equivalentes, en comparación con el compuesto de fórmula III). El compuesto de
25 fórmula III puede disolverse primero en un disolvente apropiado (por ejemplo, un disolvente aprótico polar tal como un éter, especialmente tetrahidrofurano (THF)) y puede añadirse un pequeño equivalente molar de HCl (por ejemplo, HCl al 37 %). Esta mezcla puede calentarse primero (por ejemplo, a más de 40 °C, tal como aproximadamente 60 °C o hasta el punto de ebullición del disolvente), después de lo cual puede ser agregado el reactivo de halogenación apropiado (por ejemplo, de bromación) (por ejemplo, ácido 5,5-dibromobarbitúrico). Preferiblemente, se agrega en
30 porciones de manera que la temperatura (cuando la reacción se realiza, por ejemplo, en THF) se mantenga por debajo del punto de ebullición, es decir, por debajo de aproximadamente 65 °C. El producto deseado puede aislarse mediante un procedimiento de elaboración, por ejemplo, como se divulga en los ejemplos de aquí en adelante.

35 Alternativamente, para el procedimiento de conversión del compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula II en la que L¹ representa bromo (en particular, cuando el procedimiento implica la adición de un compuesto de fórmula IIIa y/o procede a través de (o comienza a partir de) un compuesto de fórmula IIIb), la reacción puede realizarse en presencia de bromo (es decir, Br₂) y, opcionalmente, un disolvente adecuado (tal como acetato de etilo). En particular, tales reacciones pueden realizarse en presencia de al menos un equivalente de bromo (es decir, un equivalente de Br₂) con respecto al compuesto de fórmula III, tal como un ligero exceso de bromo (por ejemplo, aproximadamente 1,01 a aproximadamente 1,05 equivalentes, tal como aproximadamente 1,04 equivalentes).

40 Los compuestos de fórmula III y IIIb (por ejemplo, compuestos de fórmula IIIc) pueden ser nuevos. Por lo tanto, en un quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula III, IIIb o IIIc.

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula III, cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV,

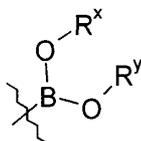


IV

45 en la que L² representa:

(i) halo (lo más preferiblemente, bromo);

- (ii) un grupo de fórmula $-N_2X$, en la que X representa un contraión adecuado cargado negativamente; o
- (iii) un fragmento estructural de la siguiente fórmula



en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente H o un alquilo C_{1-6} , o alternativamente

- 5 R^x y R^y tomados juntos forman un alquileo C_{2-3} opcionalmente sustituido con uno o más metilo, con un compuesto de fórmula V (crotonaldehído),



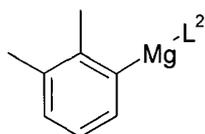
Como se usa en el presente documento, la persona experta entenderá que el enlace intersectado con la línea ondulada denota el enlace que forma el punto de unión con el resto de la molécula.

- 10 En una primera realización que se puede mencionar, L^2 representa halo (más preferiblemente, bromo).

En particular, en la primera realización, la reacción puede proceder primero a través de la reacción de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 representa halo para formar un derivado con metal del mismo. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IV puede hacerse reaccionar con un agente de litación adecuado (tal como un reactivo de organolitio, por ejemplo, n-butil litio) para formar un derivado de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 se reemplaza por Li.

- 15 Más particularmente, en la primera realización, la reacción puede proceder primeramente a través de la reacción de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 representa halo con un reactivo formador de Grignard para formar el correspondiente derivado de $-Mg$ -halo (por ejemplo, el correspondiente compuesto $-Mg-Br$). Por ejemplo, la reacción puede realizarse en presencia de THF y el compuesto de fórmula IV puede añadirse a Mg (en exceso) en THF, cuya etapa que también puede comprender (opcionalmente) la adición de un aditivo adecuado, tal como Vitride (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio). En particular, se puede añadir Vitride (que puede añadirse como una solución en tolueno (por ejemplo, una solución al 65 % en peso)) en una cantidad que es menor que un equivalente con respecto al compuesto para la fórmula IV (tal como de 0,1 a 0,2 equivalentes).

- 25 Para evitar dudas, la persona experta entenderá el término reactivo formador de Grignard tal como se usa en la presente memoria (que también se puede denominar reactivo de Grignard) como referencia a cualquier reactivo capaz de formar el derivado de $-Mg$ -halo correspondiente del compuesto de fórmula IV, es decir, un derivado del compuesto de fórmula IV que tiene la fórmula estructural:



en la que L^2 representa halo (por ejemplo, bromo).

En una primera realización más particular que se puede mencionar, la reacción:

- 30 (i) primero procede a través de la reacción de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 representa halo (por ejemplo, bromo) con un reactivo formador de Grignard para formar el correspondiente derivado de $-Mg$ -halo (esta reacción puede realizarse en presencia de THF y se puede añadir el compuesto de fórmula IV a Mg (en exceso) en THF a una velocidad tal que, preferiblemente, la temperatura de reacción se mantenga por debajo del punto de ebullición del disolvente, preferiblemente por debajo de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$; después de completar la adición, la reacción
- 35 se puede calentar a temperatura elevada durante un período de tiempo, por ejemplo 1 hora, y luego se enfría, por ejemplo, hasta aproximadamente -20 a $+20\text{ }^\circ\text{C}$ (por ejemplo, de aproximadamente -15 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, tal como entre -15 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ como en el ejemplo a continuación), preferiblemente de aproximadamente -10 a $+10\text{ }^\circ\text{C}$, lo más preferiblemente, de aproximadamente -5 a aproximadamente $+5\text{ }^\circ\text{C}$ (por ejemplo, entre aproximadamente -5 a $+5\text{ }^\circ\text{C}$));
- 40 (ii) seguido de reacción con $MnCl_2$ (que se emplea en una relación molar que es aproximadamente, o cercana a, 1:1, por ejemplo, es preferiblemente de 3:2 a 2:3, tal como entre 1,5:1 y 1:1,5) para formar el derivado de $-MnCl$ correspondiente (que puede formarse *in situ* y no necesita aislarse, y en la que el reactivo de cloruro de manganeso se añade preferiblemente en porciones a fin de mantener preferiblemente la temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a $+20\text{ }^\circ\text{C}$ (por ejemplo, de aproximadamente -15 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, tal como entre aproximadamente -

15 a -20 °C como en el ejemplo a continuación), preferiblemente de aproximadamente -10 a +10 °C, lo más preferiblemente, de aproximadamente -5 a +5 °C (por ejemplo, entre aproximadamente -5 a +5 °C));

5 (iii) después de eso, se agrega TMSCl (en exceso) (u otro reactivo adecuado, tal como un haluro de sililo alternativo), se agrega un catalizador (por ejemplo CuCl, cantidad catalítica), y luego el compuesto de fórmula V (que se agrega como una solución en THF) de modo que la temperatura se mantenga de nuevo preferentemente en el intervalo de aproximadamente -20 a +20 °C (por ejemplo, de aproximadamente -15 a -20 °C, tal como entre aproximadamente -15 a -20 °C como en el ejemplo a continuación), preferiblemente de aproximadamente -10 a +10 °C, lo más preferiblemente, de aproximadamente -5 a +5 °C (por ejemplo, entre aproximadamente -5 a +5 °C); y

(iv) una vez completado, el producto deseado puede aislarse siguiendo un procedimiento de tratamiento ácido.

10 En una segunda realización que se puede mencionar:

(a) L^2 representa halo (lo más preferiblemente, bromo) o un grupo de fórmula $-N_2X$, en la que X representa un contraión adecuado cargado negativamente (tal como BF_4^-); y

(b) la reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado (tal como un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, Pd (0) o Pd (II)).

15 En particular, con respecto a la segunda realización:

en la que L^2 representa halo (más preferiblemente, bromo), el catalizador adecuado puede ser un catalizador de Pd (0) (tal como bis(tri-terc-butilfosfina) paladio),

20 en la que el catalizador se emplea en una cantidad que es menor que un equivalente con respecto al compuesto de fórmula IV (tal como desde aproximadamente 0,001 a 0,01 equivalentes, tal como aproximadamente 0,005 equivalentes),

opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina (que puede emplearse en una cantidad que es mayor que un equivalente con relación al compuesto de fórmula IV, tal como desde aproximadamente 1,1 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1,3 equivalentes), y un disolvente adecuado (tal como THF o, particularmente, 2-metiltetrahydrofurano),

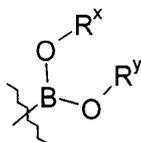
25 por ejemplo, a temperatura elevada, tal como desde aproximadamente 70 hasta aproximadamente 90 °C (por ejemplo, a aproximadamente 80 °C);

30 en la que L^2 representa un grupo de fórmula $-N_2X$ (en particular, en la que X representa BF_4^-), el catalizador adecuado puede ser un catalizador de Pd (II) (tal como acetato de paladio), en donde se emplea el catalizador en una cantidad que es menor que un equivalente con respecto al compuesto de fórmula IV (tal como desde aproximadamente 0,01 hasta 0,1 equivalentes, tal como aproximadamente 0,05 equivalentes),

opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado (como metanol),

por ejemplo, a temperatura elevada, tal como desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 40 °C (por ejemplo, a aproximadamente 35 °C).

En una tercera realización que se puede mencionar, L^2 representa un fragmento estructural de la siguiente fórmula



35 en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente H o un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}), o alternativamente

R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C_{2-3} opcionalmente sustituido con uno o más metilo.

40 En particular, L^2 puede representar un fragmento estructural de la fórmula anterior en la que R^x y R^y se toman juntos para formar un alquileno C_{2-3} (por ejemplo, C_2) opcionalmente sustituido con uno o más metilo, como:

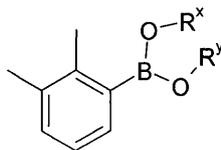
(i) un alquileno C_2 sustituido con cuatro grupos metilo;

(ii) un alquileno C_2 no sustituido; y/o

(iii) un alquileno C_3 no sustituido (cadena lineal).

Por lo tanto, en la tercera realización, se proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula III,

cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IVa,



IVa

en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente H o un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}), o alternativamente

- 5 R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C_{2-3} opcionalmente sustituido con uno o más metilo, con un compuesto de fórmula V.

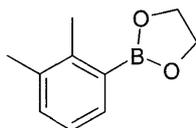
En una cuarta realización, también se proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula III, cuyo procedimiento comprende:

- 10 (i) preparación de un compuesto de fórmula IVa a partir de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 representa halo; y luego
(ii) reacción del compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula V.

Por lo tanto, también se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IVa a partir de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 representa halo.

- 15 En particular, los compuestos de fórmula IVa que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que R^x y R^y se toman juntos para formar un alquileno C_{2-3} (por ejemplo, C_2) opcionalmente sustituido con uno o más metilo, tal como:
(i) un alquileno C_2 sustituido con cuatro grupos metilo,
(ii) un alquileno C_2 no sustituido; y/o
20 (iii) un alquileno C_3 no sustituido (cadena lineal).

Por lo tanto, los compuestos particulares de fórmula IVa que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula IVb,



IVb

- 25 Los compuestos de fórmula IVa pueden producirse por reacción del compuesto correspondiente de fórmula IV en la que L^2 representa halo (por ejemplo, bromo) o un derivado con metal correspondiente del mismo (que se puede obtener a través de procedimientos como se describe en la primera realización) con un borato adecuado, opcionalmente seguido por reacción con un alcohol o diol adecuado (es decir, un compuesto alquilo que contiene dos grupos -OH).

- 30 En particular, los compuestos de fórmula IVa pueden producirse por reacción del correspondiente derivado de -Mg-halo (por ejemplo, el correspondiente derivado de -Mg-Br) de un compuesto de fórmula IV (que se puede obtener a través de procedimientos como se describe en la primera realización) con trimetilborato, opcionalmente seguido por reacción con un diol adecuado, tal como pinacol (donde R^x y R^y forman alquileno C_2 sustituido con cuatro grupos metilo) o, más particularmente, etilenglicol (donde R^x y R^y forman alquileno C_2 no sustituido) o propilenglicol (donde R^x y R^y forman alquileno C_3 no sustituido).

- 35 Por ejemplo, los compuestos de fórmula IVa se pueden preparar mediante la adición de una mezcla de reacción obtenida después de la producción del derivado de -Mg-halo de un compuesto de fórmula IV a una solución del trimetilborato en un disolvente adecuado (por ejemplo, el mismo disolvente que se usa en la producción del derivado de -Mg-halo (por ejemplo, THF)) o viceversa (por ejemplo, en el que la adición se realiza a temperatura reducida, tal como a aproximadamente -25 °C y/o manteniendo la temperatura durante la adición a aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente -30 °C (por ejemplo, aproximadamente -20 °C)).
40

Más particularmente, el procedimiento puede implicar la adición de:

- (a) un exceso (es decir, mayor que un equivalente) del trimetilborato con respecto al compuesto de fórmula IV, tal

como desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 2,5 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 2 equivalentes); y/o

(b) opcionalmente, un exceso (es decir, mayor que un equivalente) de un alcohol o diol adecuado (por ejemplo, un diol adecuado, tal como etilenglicol), tal como al menos 10 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 11 equivalentes).

Después de la adición de la mezcla de reacción obtenida después de la producción del derivado de -Mg-halo a una solución del trimetilborato (o viceversa), la temperatura puede ajustarse a aproximadamente 20-30 °C y cualquier disolvente/reactivo en exceso (tal como el disolvente de reacción (por ejemplo, THF), exceso de trimetilborato y/o metanol producido durante la reacción) puede eliminarse de la mezcla de reacción por destilación, cuyo procedimiento de destilación puede comprender además la adición de un diol, como etilenglicol (donde la temperatura de destilación aumenta por encima de aproximadamente 40 °C) y/o tolueno (donde la temperatura de destilación aumenta por encima de aproximadamente 110 °C), reflujo en los solventes adicionales durante un período adicional (por ejemplo, de al menos 8 horas), filtración de la reacción mezcla (por ejemplo, a través de tamices moleculares, tales como tamices moleculares de 4 Å) y eliminación de la fracción diol (por ejemplo, etilenglicol) de la mezcla de disolventes (cuya etapa final puede repetirse una o más veces mediante la adición y posterior eliminación de otras porciones de etilenglicol).

En particular, la preparación de compuestos de fórmula III a partir de (o a través de la síntesis de) un compuesto de fórmula IVa puede implicar la reacción de un compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (por ejemplo, donde R^x y R^y se toman juntos para formar un alquileo C₂₋₃ (por ejemplo, C₂) opcionalmente sustituido con uno o más metilos) o acetato de paladio (por ejemplo, donde R^x y R^y representan ambos H).

Más particularmente, la preparación de compuestos de fórmula III a partir de (o a través de la síntesis de) un compuesto de fórmula IVa puede implicar la reacción de un compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I), y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, y en presencia de un disolvente o disolventes adecuados, tales como metanol y agua.

Por ejemplo, la preparación de compuestos de fórmula III a partir de (o a través de la síntesis de) un compuesto de fórmula IVa puede implicar la adición del catalizador (por ejemplo, bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)) a una solución del compuesto de fórmula IVa, el compuesto de fórmula V y la base adecuada (por ejemplo, bicarbonato de sodio) en el disolvente o los disolventes adecuados (tales como una mezcla de metanol y agua) a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 25 °C), opcionalmente bajo una atmósfera inerte (tal como una atmósfera de nitrógeno), seguido por reacción a temperatura elevada (por ejemplo, por encima de temperatura ambiente, por ejemplo, donde la temperatura se mantiene a aproximadamente 40 °C (usando calentamiento o enfriamiento según se requiera), durante un período de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 4 horas).

Después de la reacción del compuesto de fórmula IVa con el compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula III puede obtenerse mediante un procedimiento de elaboración que comprende la adición de hidroxitolueno butilado (BHT) y trietanolamina, la eliminación de disolventes adicionales por calentamiento a presión reducida, adición de más solución de tolueno y trietanolamina en agua, calentamiento a temperatura elevada (por ejemplo, por encima de temperatura ambiente, tal como aproximadamente 70 °C, durante un período de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos), seguido de la eliminación de la porción acuosa del mezcla de reacción (cuyos últimos dos pasos pueden repetirse una o más veces después de la adición de porciones adicionales de solución de trietanolamina en agua) y eliminación del disolvente restante (por ejemplo, tolueno) por destilación a presión reducida.

En una realización particular que puede mencionarse, la preparación de compuestos de fórmula III por reacción de compuestos de fórmula IV a través de la síntesis de un compuesto de fórmula IVa procede de la siguiente manera:

(a) reacción de un compuesto de fórmula IV con un reactivo de Grignard para formar el correspondiente derivado de -Mg-halo (esta reacción puede realizarse en presencia de THF y el compuesto de fórmula IV puede añadirse a Mg (en exceso) en THF a una velocidad tal que, preferiblemente, la temperatura de reacción se mantenga por debajo del punto de ebullición del disolvente, preferiblemente por debajo de aproximadamente 50 °C; después de completar la adición, la reacción se puede calentar a temperatura elevada durante un período de tiempo, por ejemplo 1 hora, y luego se enfría, por ejemplo, hasta aproximadamente 20 a 40 °C (por ejemplo, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 °C como en el ejemplo a continuación);

(b) reacción del derivado de -Mg-halo de un compuesto de trimetilborato de fórmula IV en presencia de un disolvente adecuado (como THF) y a temperatura reducida (por ejemplo, a una temperatura comprendida entre -20 y -30 °C (por ejemplo, hasta aproximadamente -25 °C)) (en particular, en el que la reacción puede emplear un exceso del trimetilborato con respecto al compuesto de fórmula IV, tal como aproximadamente 2 equivalentes) para formar un compuesto de fórmula IVa (esta reacción puede realizarse por adición de la mezcla de reacción obtenida después de la producción del derivado de -Mg-halo a una solución del trimetilborato en un disolvente adecuado (por ejemplo,

5 el mismo disolvente utilizado en la producción de derivado de -Mg-halo (por ejemplo, THF)) o viceversa (por ejemplo, en el que la adición se realiza a temperatura reducida, tal como a aproximadamente -25 °C y/o manteniendo la temperatura durante la adición a aproximadamente -20 °C o menos), y en el que, opcionalmente, después de la adición de la mezcla de reacción obtenida después de la producción del derivado de -Mg-halo a una solución de trimetilborato (o viceversa), la temperatura puede ajustarse a aproximadamente 20-30 °C y cualquier disolvente/reactivo en exceso (tal como el disolvente de reacción (por ejemplo, THF), exceso de trimetilborato y/o metanol producidos durante la reacción) pueden eliminarse de la mezcla de reacción a través de destilación, cuyo procedimiento de destilación puede comprender adicionalmente la adición de disolventes adicionales, tales como etilenglicol (donde la temperatura aumenta por encima de aproximadamente 40 °C) y/o tolueno (en el que la temperatura se incrementa por encima de aproximadamente 110 °C), reflujo en los disolventes adicionales durante un período adicional (por ejemplo, de al menos 8 horas), filtración de la mezcla de reacción (por ejemplo, a través de tamices moleculares, tales como tamices moleculares de 4Å) y eliminación de la fracción de etilenglicol de la mezcla de disolventes (cuya etapa final puede repetirse una o más veces mediante la adición y posterior eliminación de otras porciones de etilenglicol);

15 (c) reacción de un compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I), y opcionalmente en presencia de un base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, y en presencia de un disolvente o disolventes adecuados, tales como metanol y agua (esta reacción puede realizarse mediante la adición del catalizador (por ejemplo, tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)) a una solución del compuesto de fórmula IVa, el compuesto de fórmula V y la base adecuada (por ejemplo, bicarbonato de sodio) en el disolvente o disolventes adecuados (tal como una mezcla de metanol y agua) a aproximadamente 25 °C, opcionalmente bajo una atmósfera inerte (tal como una atmósfera de nitrógeno), seguido de reacción a temperatura elevada (por ejemplo, por encima de temperatura ambiente, tal como a aproximadamente 40 °C, durante un período de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 4 horas); por ejemplo, cuando después de la reacción del compuesto de fórmula IVa con el compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula III puede obtenerse mediante un procedimiento de elaboración que comprende la adición de hidroxitolueno butilado (BHT) y trietanolamina, eliminación de disolventes adicionales por calentamiento a presión reducida, adición de más solución de tolueno y trietanolamina en agua, calentamiento a temperatura elevada (por ejemplo, por encima de la temperatura ambiente, tal como aproximadamente 70 °C, durante un período de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos), seguido de la eliminación de la porción acuosa de la mezcla de reacción (las últimas dos etapas pueden repetirse una o más veces después de la adición de porciones adicionales de solución de trietanolamina en agua) y la eliminación del disolvente restante (por ejemplo, tolueno) mediante destilación a presión reducida).

En una realización adicional que puede mencionarse, la preparación de compuestos de fórmula III por reacción de compuestos de IVa procede como se describe en la etapa (c) anterior.

35 Ciertos compuestos de fórmula IVa pueden ser nuevos. Por lo tanto, en un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula IVa en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente un alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁₋₃), o alternativamente R^x y R^y tomados juntos forman un alquileo C₂₋₃ (por ejemplo, C₂).

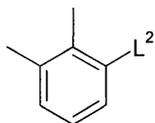
En una realización particular, se proporciona un compuesto de fórmula IVa en la que R^x y R^y se toman juntos para formar un alquileo C₂₋₃ (por ejemplo, C₂), tal como:

40 (i) un alquileo C₂ no sustituido; y/o

(ii) un alquileo C₃ no sustituido (cadena lineal).

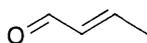
En una realización más particular, se proporciona un compuesto de fórmula IVb.

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula II, cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

45 en la que L² representa un grupo de fórmula -N₂X, en la que X representa halo, con un compuesto de fórmula V (crotonaldehído),



V

en presencia de un catalizador adecuado.

50 En una realización particular, el catalizador adecuado puede ser una sal de cobre (tal como cloruro de cobre).

En una realización más particular, se proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula II en

la que L¹ representa cloro, en donde:

(a) X representa Cl; y

(b) el catalizador adecuado es una sal de cobre (tal como cloruro de cobre), en donde el catalizador se emplea en una cantidad que es menor a un equivalente con respecto al compuesto de fórmula IV (tal como entre aproximadamente 0,01 y 0,1 equivalentes, tal como aproximadamente 0,06 equivalentes),

opcionalmente en donde la reacción se realiza en presencia de un ácido adecuado, tal como HCl (que puede emplearse en una cantidad que está entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,5 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 0,9 equivalentes), y un disolvente adecuado (tal como agua), por ejemplo, a temperatura reducida, tal como de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 °C (por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 °C).

Cuando L² representa un grupo de fórmula -N₂X, la persona experta apreciará que la reacción relevante puede comprender en primer lugar la etapa de formar el grupo -N₂X a partir de un compuesto que porta un grupo amina correspondiente. Por ejemplo, donde X representa Cl, la reacción puede comprender la etapa de hacer reaccionar la anilina correspondiente (es decir, 2,3-dimetilanilina) con un reactivo adecuado formador de diazonio, tal como nitrito de sodio, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, tal como en presencia de un ácido adecuado (tal como una mezcla de ácido acético y HCl) en un disolvente adecuado (tal como agua).

Para evitar dudas, se contempla específicamente que uno o más de los procedimientos descritos en este documento se pueden combinar para proporcionar un único procedimiento (por ejemplo, de etapas múltiples). Por ejemplo, se contempla específicamente que:

- el compuesto de fórmula II usado en el procedimiento del primer aspecto de la invención (es decir, el procedimiento de la invención) se puede preparar usando un procedimiento como se describe en el tercer o cuarto aspectos de la invención (o cualquier realización o realizaciones del mismo); y/o
- el compuesto de fórmula III usado en el procedimiento del tercer aspecto de la invención (o usado para preparar el compuesto de fórmula IIIa usado en el procedimiento del cuarto aspecto de la invención) puede prepararse usando un procedimiento como se describe en el sexto aspecto de la invención (o cualquier realización o realizaciones del mismo)).

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procedimientos descritos anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden estar, o pueden necesitar estar, protegidos por grupos protectores.

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

Los grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se divulga a continuación.

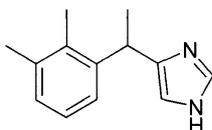
El uso de grupos protectores se divulga en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

El procedimiento de la invención puede realizarse con o sin separación (por ejemplo, aislamiento) de cualquier producto intermedio.

Los procedimientos descritos en la presente memoria se pueden operar como un procedimiento por lotes o se pueden operar como un procedimiento continuo y se pueden llevar a cabo a cualquier escala.

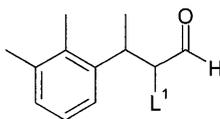
Ciertas formas de realización de la invención que se pueden mencionar incluyen las definidas en los siguientes párrafos numerados.

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



I

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



II

en la que:

L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un grupo halo adecuado, un grupo sulfonato, un grupo oxiacilo o similar,

5 en la presencia de:

(a) una fuente de formamidina, tal como formamidina (o una sal o derivado de la misma, tal como acetato de formamidina, hidrohalaro de formamidina y/o ácido formamidinsulfínico) o una mezcla de una sal de amonio (por ejemplo, un haluro de amonio, tal como cloruro de amonio) y ácido fórmico; o

(b) formamida.

10 Párrafo 2. Un procedimiento como el mencionado en el Párrafo 1, en el que L¹ representa bromo.

Párrafo 3. Un procedimiento como el mencionado en el Párrafo 1 o Párrafo 2, en el que el procedimiento se realiza en presencia de acetato de formamidina.

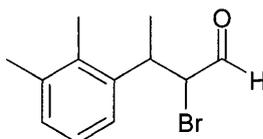
15 Párrafo 4. Un procedimiento como el mencionado en cualquiera de los Párrafos 1 a 3, en el que el procedimiento se realiza en un disolvente que es una mezcla de amoníaco líquido en IPA, tal como un 6 a 12 % en peso de mezcla de líquido amoníaco en IPA (por ejemplo, aproximadamente 8,3 % en peso o, particularmente, aproximadamente 10,4 % en peso de amoníaco líquido en IPA).

Párrafo 5. Un procedimiento como el mencionado en cualquiera de los Párrafos 1 a 4, en el que el procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 a 90 °C (tal como de 75 a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, aproximadamente 77 a aproximadamente 83 °C).

20 Párrafo 6. Un procedimiento como el mencionado en cualquiera de los Párrafos 1 a 5, en donde el procedimiento incluye la etapa de añadir el compuesto de fórmula II a una mezcla precalentada del disolvente o disolventes y la fuente de formamidina, en el que la mezcla precalentada puede estar a una temperatura de aproximadamente 70 a 90 °C (tal como de 75 a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, de aproximadamente 77 a aproximadamente 83 °C).

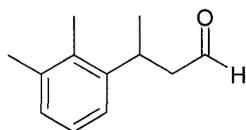
25 Párrafo 7. Un procedimiento como el mencionado en cualquiera de los Párrafos 1 a 6, en el que el procedimiento de la invención se realiza en un recipiente sellado y, opcionalmente, a presión elevada.

Párrafo 8. Un compuesto de fórmula IIa:



IIa

Párrafo 9. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II en la que L¹ representa bromo (como se menciona en el Párrafo 8), cuyo procedimiento comprende la bromación de un compuesto de fórmula III,



III

30 Párrafo 10. Un procedimiento como el mencionado en el Párrafo 9, en el que la bromación se realiza en presencia de ácido 5,5-dibromo barbitúrico.

Párrafo 11. Un procedimiento como el mencionado en el Párrafo 9, en donde la reacción se realiza en presencia de un compuesto de fórmula IIIa,

35 $\text{HN(R}^{\text{a}}\text{)R}^{\text{b}}$ IIIa

en la que:

R^a y R^b representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN y alcoxi C₁₋₆ (en el que este último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), o

R^a y R^b pueden tomarse juntos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos grupos adicionales que contienen heteroátomos seleccionados de O, S y NR^c

5 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ (en el que los dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor); y

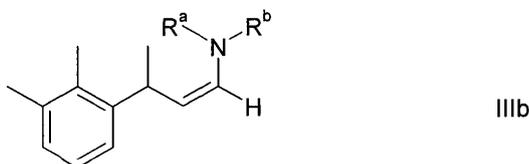
R^c representa H o un grupo alquilo C₁₋₆, en el que el último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN y alcoxi C₁₋₆ (en el que el último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más flúor átomos).

Párrafo 12. Un procedimiento según lo mencionado en el Párrafo 11, en el que:

10 (a) el compuesto de fórmula IIIa es morfolina; y/o

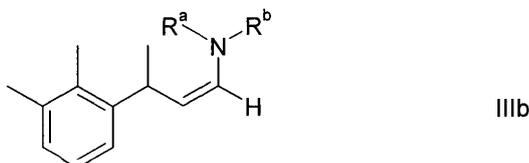
(b) la reacción se realiza en presencia de bromo.

Párrafo 13. Un procedimiento como el mencionado en los Párrafos 9 u 11, en el que la reacción procede a través de un compuesto de fórmula IIIb,



15 en la que R^a y R^b son como se definen aquí con respecto a los compuestos de fórmula IIIa.

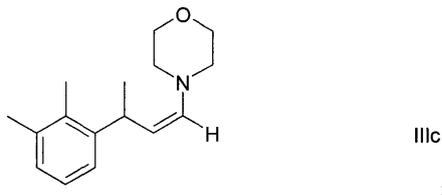
Párrafo 14. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II en la que L¹ representa bromo (como se menciona en el Párrafo 8), cuyo procedimiento comprende la bromación de un compuesto de fórmula IIIb,



en la que R^a y R^b son como se definen aquí con respecto a los compuestos de fórmula IIIa.

20 Párrafo 15. Un procedimiento como el mencionado en los Párrafos 13 o 14, en el que:

(a) el compuesto de fórmula IIIb es un compuesto de fórmula IIIc,



y/o

(b) la reacción se realiza en presencia de bromo.

25 Párrafo 16. Un compuesto de fórmula III como se define en el Párrafo 9, o un compuesto de fórmula IIIb o IIIc, como se define en cualquiera de los Párrafos 13 a 15.

Párrafo 17. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula III como se define en el Párrafo 5, cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV,

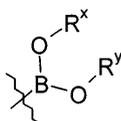


30 en la que L² representa:

(i) halo (lo más preferiblemente, bromo);

(ii) un grupo de fórmula $-N_2X$, en la que X representa un contraión adecuado cargado negativamente (tal como BF_4^-);
o

(iii) un fragmento estructural de la siguiente fórmula

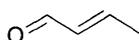


5

en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente H o un alquilo C_{1-6} , o alternativamente

R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C_{2-3} opcionalmente sustituido con uno o más metilo,

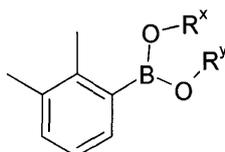
con un compuesto de fórmula V (crotonaldehído),



V

10 Párrafo 18. Un procedimiento como el mencionado en el Párrafo 17, en el que L^2 representa halo (en particular, bromo).

Párrafo 19. Un procedimiento como el mencionado en los Párrafos 17 o 18, en el que el procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IVa,



IVa

15 en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente H o un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}), o alternativamente

R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C_{2-3} opcionalmente sustituido con uno o más metilo,

con un compuesto de fórmula V.

Párrafo 20. Un procedimiento como el mencionado en los Párrafos 17 a 19, en el que la reacción comprende:

20 (a) reacción de un compuesto de fórmula IV en la que L^2 representa halo (por ejemplo, bromo) con un reactivo formador de Grignard para formar el correspondiente derivado de $-Mg$ -halo;

(b) reacción del derivado de $-Mg$ -halo de un compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula IVa (por ejemplo, reacción con trimetilborato en presencia de un disolvente adecuado (tal como THF) y opcionalmente un alcohol o diol adecuado y a temperatura reducida (por ejemplo, desde aproximadamente -20 a -30 °C (por ejemplo, hasta -25 °C)) (en particular, en el que la reacción puede emplear un exceso del trimetilborato con respecto al compuesto de fórmula IV, tal como aproximadamente 2 equivalentes); y

25

(c) reacción de un compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, en presencia de tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I), y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, y en presencia de un (os) disolvente (s) adecuado (s), tal como metanol y agua).

30

Párrafo 21. Un procedimiento como el mencionado en el Párrafo 17 o 19, donde la reacción comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula IVa (como se define en el párrafo 19) con un reactivo formador de Grignard para formar el correspondiente derivado de $-Mg$ -halo;

(b) reacción del derivado de $-Mg$ -halo de un compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula IVa (por ejemplo, reacción con trimetilborato en presencia de un disolvente adecuado (tal como THF) y opcionalmente un alcohol o diol adecuado y a temperatura reducida (por ejemplo, a desde aproximadamente -20 a -30 °C (por ejemplo, hasta -25 °C)) (en particular, en el que la reacción puede emplear un exceso del trimetilborato con respecto al compuesto de fórmula IV, tal como aproximadamente 2 equivalentes); y

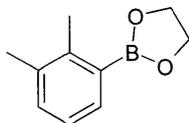
35

(c) reacción de un compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, en presencia de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I), y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, y en presencia de un disolvente o disolventes adecuados,

40

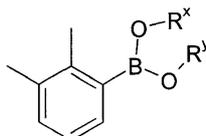
tales como metanol y agua).

Párrafo 22. Un procedimiento como el mencionado en los párrafos 17, 19 o 20, en el que el compuesto de fórmula IVa es un compuesto de fórmula IVb,



IVb

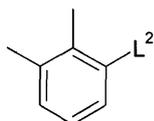
5 Párrafo 23. Un compuesto de fórmula IVa,



IVa

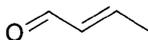
en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, C_{1-3}), o alternativamente R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C_{2-3} (por ejemplo, C_2), o un compuesto de fórmula IVb (como se define en el Párrafo 22).

10 Párrafo 24. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula II, cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que L^2 representa un grupo de fórmula $-N_2X$, en la que X representa halo, con un compuesto de fórmula V (crotonaldehído),



V

15

en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, una sal de cobre, tal como cloruro de cobre).

Párrafo 25. Un procedimiento como el mencionado en cualquiera de los Párrafos 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula II usado en el procedimiento se prepara usando un procedimiento como se divulga en uno cualquiera de los Párrafos 9 a 15.

20 Párrafo 26. Un procedimiento como el mencionado en cualquiera de los Párrafos 9 a 15 o un procedimiento como se menciona en el Párrafo 25, en el que el compuesto de fórmula III usado en el procedimiento se prepara usando un procedimiento como se describe en cualquiera de Párrafos 17 a 22.

25 Párrafo 27. Un procedimiento de preparación de una formulación que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, como se define en el Párrafo 1, cuyo procedimiento se caracteriza porque incluye un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I como se menciona en cualquiera de los Párrafos 1 a 7 (por ejemplo, los Párrafos 1 a 3), seguido de poner en asociación el compuesto de fórmula I (o una sal del mismo) así formado, con los ingredientes que forman parte de la formulación.

En general, los procedimientos descritos en este documento pueden tener una o más de las siguientes ventajas.

- 30
- Los compuestos de fórmula I se pueden producir de una manera que utiliza menos reactivos y/o disolventes, y/o requiere menos etapas de reacción (por ejemplo, etapas de reacción distintas/separadas) en comparación con los procedimientos divulgados en la técnica anterior.
 - Se pueden producir menos subproductos no deseados (resultantes de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, subproductos que pueden ser tóxicos o bien peligrosos para trabajar, por ejemplo, explosivos.
 - Los procedimientos también pueden ser más económicos o eficientes que los descritos en la técnica anterior.
- 35
- El compuesto de fórmula I se puede producir con mayor rendimiento, con mayor pureza, con mayor selectividad, en menos tiempo, en una forma más conveniente (es decir, fácil de manipular), a partir de precursores más convenientes (es decir, fáciles de manipular) a un menor costo y/o con menos uso y/o desperdicio de materiales (incluyendo reactivos y disolventes) en comparación con los procedimientos divulgados en la técnica anterior.

- En particular, el uso de formamidina y, en particular, acetato de formamidina puede tener la ventaja de que se mejora el procedimiento de la invención, por ejemplo, en términos de rendimiento y pureza.
- Puede haber varios beneficios ambientales del procedimiento de la invención.
- Los nuevos compuestos de fórmula II y III se pueden producir con alto rendimiento y/o con un alto grado de regioselectividad, proporcionando así beneficios con respecto, entre otros, a la producción del compuesto de fórmula I.

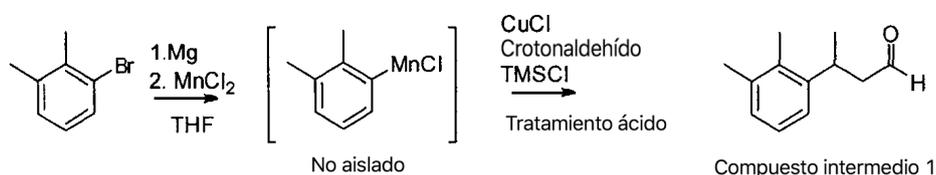
Los siguientes ejemplos son meramente ejemplos ilustrativos de los procedimientos de la invención descritos en este documento.

Todos los equipos, reactivos y disolventes usados fueron equipos de laboratorio estándar, por ejemplo, vidriería, aparatos de calefacción y aparatos de HPLC.

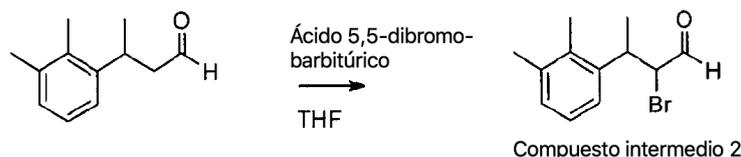
Ejemplos

Ejemplo 1

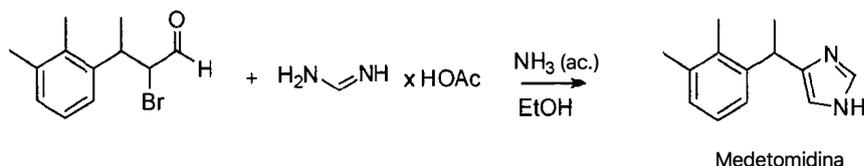
Etapa 1



Etapa 2



Etapa 3



Etapa 1

A 131 g, 5,39 moles de magnesio en 1,6 l de THF se le añaden 100 g, 0,54 moles de 2,3-dimetilbromobenceno como una solución al 10 % en THF. Una vez que ha iniciado la reacción, se añaden 900 g, 4,86 moles de 2,3-dimetilbromobenceno como una solución al 10 % en THF, a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 50 °C. Una vez completada la adición, la temperatura se eleva a 60-65 °C durante 1 h y luego se enfría a -15 a -20 °C. Se agrega cloruro de manganeso, 658 g, 5,23 moles, en porciones, manteniendo la temperatura a -15 a -20 °C. A la suspensión resultante se le agrega cloruro de trimetilsililo, 1.118 g, 10,29 moles y CuCl, 16 g, 0,16 moles seguido de la adición lenta de crotonaldehído, 366 g, 5,22 mol, disueltos en 423 ml de THF, durante aproximadamente 2 h de -15 a -20 °C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente, se diluye con 2 l de heptanos y luego se inactiva/hidroliza mediante la adición de 2 l de agua. La fase acuosa se separa y el sililenol éter remanente se hidroliza agitando la fase de heptano con 2 l de agua que contiene 155 ml de ácido clorhídrico al 37 % durante 2 h. Después de la separación de la fase acuosa, se añaden 100 mg de trietanolamina y 300 mg de BHT y el disolvente se separa a presión reducida. El aceite viscoso residual se destila a presión reducida para proporcionar 457 g, 2,59 mol, 48 %, del compuesto intermedio 1.

Etapa 2

El compuesto intermedio 1, 945,8 g, 5,37 mol, se disuelve en 3.880 g de THF. Se agrega ácido clorhídrico al 37 %, 31,2 g, 0,32 mol, y la mezcla se calienta a 60 °C. El ácido 5,5-dibromobarbitúrico, 767,6 g, 2,69 mol, se agrega en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 65 °C. La mezcla se agita luego durante 30 minutos a 60-65 °C. El THF se evapora a presión reducida seguido de la adición de 2.980 g de tolueno. El THF residual se destila luego a presión reducida. La fase de tolueno se lava con 3 x 3,2 l de agua seguido de 1,6 l de trietanolamina acuosa

al 3 % y finalmente con 1,6 l de agua. A la fase de tolueno se le añaden 200 mg de trietanolamina y 200 mg de BHT. El tolueno se evapora a presión reducida, dejando 1.150 g, 4,51 mol, 84 %, del compuesto intermedio 2

Etapa 3

5 A un reactor de presión de acero inoxidable se le añade el compuesto intermedio 2, 1.154 g, 4,53 mol, acetato de formamidina, 939 g, 9,02 mol, etanol, 5.280 g y finalmente amoníaco acuoso al 25 %, 3.050 g, 44,9 moles. La mezcla se calienta a 120 °C durante 2 h. El etanol y el amoníaco se destilan a presión atmosférica y el residuo se disuelve en 1.200 ml de agua y 700 ml de acetato de etilo. El pH se ajusta a 9-10 con carbonato de sodio y se separa la fase acuosa. El producto se extrae en agua mediante tres lavados sucesivos con ácido clorhídrico diluido. El pH de la fase acuosa ácida se ajusta a 9-10 con carbonato de sodio y el producto se extrae con 500 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separa y el acetato de etilo se elimina a presión reducida. El aceite residual se disuelve en acetona, 4 l, y el producto precipita como la sal HCl mediante la adición de ácido clorhídrico al 37 % a pH 6. La filtración y el lavado con acetona proporciona 366 g de medetomidina x HCl. Se aisló una segunda cosecha de producto, 96 g, destilando el disolvente del licor madre seguido por la adición de acetona libre de agua. En total, se aislaron 462 g, 1,95 mol, 43 % de medetomidina x HCl pura.

15 Liberación y aislamiento de la base libre de medetomidina

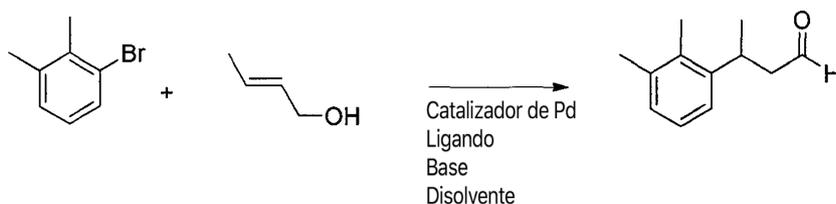
Se disolvió medetomidina x HCl, 783 g, 3,31 mol, en 2,5 l de agua. Se agrega carbón vegetal, 40 g, y la mezcla se agita durante 30 minutos a 70 °C. El carbón se filtra y se lava con 0,5 l de agua. El filtrado y el lavado combinados se diluyen con 3,1 l de acetona y 0,2 l de agua. La temperatura se ajusta a 55-60 °C y se agrega una solución de 132 g, 3,3 mol, de hidróxido de sodio en 0,54 l de agua durante aproximadamente 1 h. La emulsión resultante se enfría a aproximadamente 40 °C y la cristalización se induce por siembra. La suspensión se enfría a 0 °C, se filtra y la torta del filtro se lava con 3 x 400 ml de agua. El secado al vacío proporcionó 590 g, 2,95 mol, 89 % de la base libre de medetomidina.

Ejemplo 2

25 Los productos mencionados en este documento, por ejemplo, obtenidos por los procedimientos divulgados en este documento (tales como los enumerados en el Ejemplo 1 anterior), se puede formular en un producto final adecuado, por ejemplo, en el caso de la síntesis del producto final medetomidina en un agente antiincrustante como Selectope^{MR} usando una formulación estándar. Por ejemplo, la base libre de medetomidina se puede disolver en un disolvente orgánico para preparar el producto final formulado.

Ejemplo 3

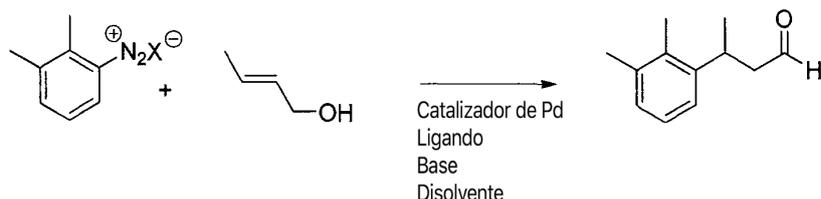
30 Etapa 1:1



35 Se disuelven 117 g de alcohol crotilico (3 eq) en 400 ml de acetonitrilo que contiene 71 g de trietilamina (1,3 eq). La solución se desgasifica cuidadosamente mediante un ciclo de purga de vacío/nitrógeno y luego se calienta a 80 °C. En otro recipiente se prepara una solución de 100 g de 2,3-dimetilbromobenceno (1 eq) en 100 ml de 2-MeTHF. La solución se desgasifica cuidadosamente mediante un ciclo de purga de vacío/nitrógeno y luego se agrega (bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0)) (0,005 eq). Esta mezcla se agrega gota a gota durante 35 minutos a la solución de alcohol crotilico, manteniendo la temperatura a aproximadamente 80 °C. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se inactiva mediante la adición de 308 ml de ácido clorhídrico al 1 % seguido por la extracción del producto con 300 ml de MTBE. La fase de MTBE se lava adicionalmente 2 veces con 120 g de solución de NaCl al 16 %. La fase de MTBE se filtra a través de Celite seguido de la evaporación de volátiles a presión reducida, dejando un aceite amarillo oscuro.

45 El aceite del experimento anterior se disuelve en 100 ml de etanol y el reactivo T de Girard se agrega en porciones hasta que todo el 3-(2,3-dimetilfenil)butanal se ha convertido (HPLC). Fueron necesarios 0,5 eq del reactivo T de Girard para convertir todo el 3-(2,3-dimetilfenil)butanal. Se añadieron 300 ml de agua, 25 g de NaCl y 300 ml de MTBE. La fase acuosa se separó y se lavó con 3 x 150 ml de MTBE. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 1 con HCl al 36 %, 200 ml de MTBE y se añadieron 36 ml de formaldehído acuoso al 30 % y la mezcla se agitó a 45 °C hasta que el material se volvió a convertir completamente en 3-(2,3-dimetilfenil)butanal (HPLC). La fase acuosa se separó y la fase de MTBE se lavó 3 veces con 100 ml de agua que contenía 15 g de NaCl. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, dejando 40,8 g de aceite casi incoloro. Pureza cromatográfica (HPLC) del 95 %, rendimiento 43 %.

50

Etapa 1:2 a 1:5

Procedimiento general tomado de Synlett., 2009, 6, 973-977.

Etapa 1:2

- 5 El tetrafluoroborato de diazonio a partir de 2,3-dimetilanilina es relativamente estable y puede usarse en reacción con alcohol croílico o su derivado de THP, por ejemplo, en dimetilformamida y dimetilacetamida. Se formó 3-(2,3-dimetilfenil)butanal como producto principal llevando a cabo el procedimiento en presencia de acetato de paladio de 0 °C a 40 °C. Sin embargo, la formación de varios subproductos complica el aislamiento y la purificación del producto. El uso de alcohol croílico protegido con THP suprimió la formación de algunos subproductos, pero no
- 10 aumentó el contenido del aldehído objetivo en la mezcla de reacción.

Etapa 1:3

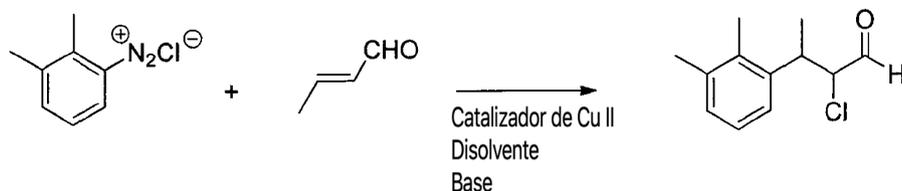
- Se disolvió alcohol croílico (0,4 ml, 5 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron tetrafluoroborato de diazonio a partir de 2,3-dimetilanilina (2,0 g; 3 mmol) y acetato de paladio (0,012 g; 0,05 mmol). La solución se agitó a 1-8 °C durante 2 h para obtener una mezcla de color marrón oscuro. Análisis
- 15 de GC (% de área): 3-(2,3-dimetilfenil)butanal 42 %; otros 58 %.

Etapa 1:4

- Se disolvió alcohol croílico (0,4 ml, mol) en dimetilacetamida (2 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron tetrafluoroborato de diazonio a partir de 2,3-dimetilanilina (2,0 g; 3 mmol) y acetato de paladio (0,012 g; 0,05 mmol). La solución se agitó a 1-8 °C durante 4 h para obtener una mezcla de color marrón oscuro. Análisis de
- 20 GC (% de área): 3-(2,3-dimetilfenil)butanal 24 %; otros 76 %.

Etapa 1:5

- Se ha informado que la reacción de (Z)-2-buten-1,4-diol protegido con THP con tetrafluoroborato de diazonio a partir de 2,4-dimetilanilina en presencia de 5 % en moles de Pd(OAc)₂ suministra el éter de γ -lactol correspondiente con un
- 25 rendimiento del 68 % (Synlett, 2009, 6, 973-977). La replicación de este procedimiento produjo un producto crudo que contenía dos compuestos principales con tiempos de retención muy cercanos y las mismas masas (M = 206 por GC-MS como se esperaba, % del área por GC: 35 % y 18 %, obviamente diastereómeros). Sin embargo, también se formaron metoxi-xileno (M = 136, % de área por GC: 6 %) y otros subproductos. Sin embargo, llevar a cabo el experimento anterior usando sal de diazonio a partir de 2,3-dimetilanilina produjo una mezcla que contenía metoxi-xileno (M = 136) como producto principal (% de área por GC: 47 %) y una pequeña cantidad de compuestos
- 30 isoméricos que supuestamente se formaron por reacción de Heck-Matsuda seguida de ciclación (M = 206, % de área por GC: 15 % y 8 %).

Etapa 1:6

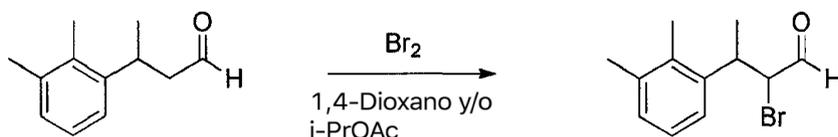
Procedimiento general tomado de la patente alemana DE 2016809.

- 35 Se disuelven 12,1 g de 2,3-dimetilanilina (1,0 eq) en 28 ml de ácido acético. Se forma una solución. Luego, se agrega una mezcla de 7,0 g de agua y 24,7 g de HCl al 37 % (3,2 eq). Se forma una suspensión cristalina con evolución de calor. Después de enfriar a < 5°, se agrega una solución de 7,5 g de NaNO₂ (1,1 eq) en 15 ml de agua en porciones (debajo de la superficie de la suspensión cristalina), manteniendo la temperatura a 0°-5°. Se forma una solución de sal de diazonio de color rojo pálido. Luego, se agrega una mezcla de 0,5 g de CaO (0,09 eq), 5,1 g de crotonaldehído (0,7 eq) y 12 ml de acetona alternando con una solución de 0,6 g de CuCl (0,06 eq) en 7,1 g de HCl
- 40 al 37 % (0,9 eq) a 0°-5°. Se forma una solución verde-amarilla acompañada de una lenta evolución de nitrógeno. Después de aproximadamente 5 horas a 0°-5°, se finaliza el enfriamiento y se deja que la mezcla de reacción

alcanse la temperatura ambiente.

Resultado: el análisis por GC-MS no mostró una formación significativa de 2-cloro-3-(2,3-dimetilfenil)butanal deseado. En cambio, los principales productos fueron 3-cloro-1,2-dimetilbenceno, 2,3-dimetilfenol y 2,3-dimetilfenilacetato.

5 Etapa 2



Etapa 2:1

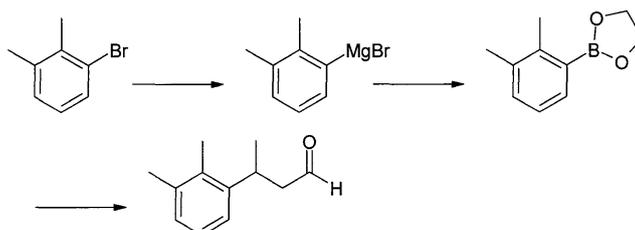
Se disolvió 3-(2,3-dimetilfenil)butanal (5,1 g, % del área por GC, 95 %) en acetato de isopropilo (10 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo a 1 °C. La solución de bromo (1,75 ml) en una mezcla de acetato de isopropilo (10 ml) / dioxano (5 ml) se añadió en porciones en 130 minutos manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 5 °C. Se añadió más acetato de isopropilo (15 ml). La agitación se continuó durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml). Se obtuvo una solución orgánica turbia incolora; (33,6 g); GC (% de área): 0,7 % de 3-(2,3-dimetilfenil)butanal; 94,5 % de 2-bromo-3-(2,3-dimetilfenil)butanal; 4,8 % de otros. Ensayo de RMN: 18,40 % de 2-bromo-3-(2,3-dimetilfenil)butanal; rendimiento calculado: 90 %.

Etapa 2:2

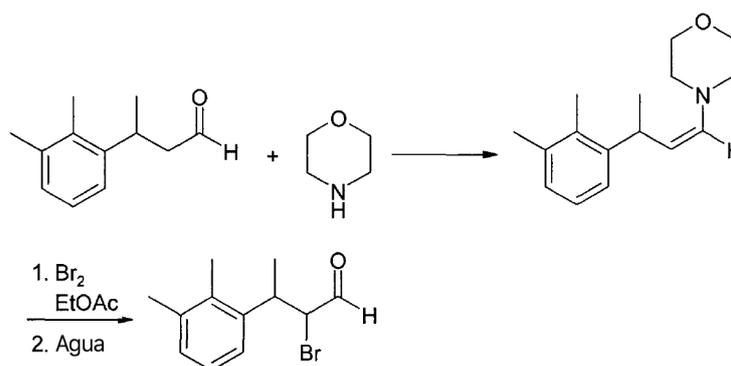
Se disolvió 3-(2,3-dimetilfenil)butanal (11,5 g, % de área por GC, 88,7 %) en acetato de isopropilo (40 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo a 1 °C. Se añadió ácido bromhídrico (0,2 ml). Se añadió en porciones una solución de bromo (3,2 ml) en acetato de isopropilo (30 ml) (1 ml) a una temperatura de mantenimiento durante 100 min de la mezcla por debajo de 5 °C. La agitación se continuó durante 1,5 horas. Se añadió una porción adicional de bromo (0,3 ml) en acetato de isopropilo (5 ml) en 30 minutos. La agitación continuó durante 30 minutos. Se añadió agua (10 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml). Se obtuvo una solución orgánica turbia casi incolora; (78,2 g); GC (% de área): 0,6 % de 3-(2,3-dimetilfenil)butanal; 90,5 % de 2-bromo-3-(2,3-dimetilfenil)butanal; 8,9 % de otros. Ensayo de RMN: 17,2 % de 2-bromo-3-(2,3-dimetilfenil)butanal; rendimiento calculado: 91,7 %.

Ejemplo 4

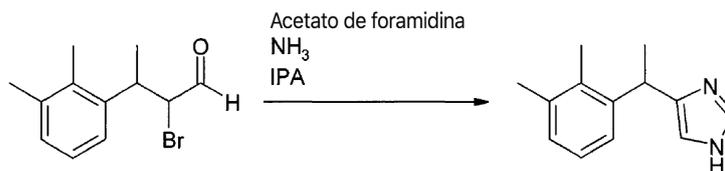
Etapa 1



Etapa 2



30

Etapa 3**Etapa 1:1**

5 Se carga 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (74 g, 0,40 mol) en un recipiente de reacción y se disuelve en THF (204 ml). Inerte aplicando vacío (100 mbar) y se cambia la atmósfera a nitrógeno. Se cargan virutas de magnesio (9,73 g, 0,40 mol) y THF (201 ml) en un segundo recipiente de reacción. Se agita a una velocidad tan alta que las virutas de magnesio se arremolinan en el reactor. A esta mezcla se le aplica aproximadamente el 10 % de la solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno/THF. Se carga Vitride (15 mg) para comenzar la reacción. El resto de la solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno/THF se carga durante aproximadamente 1 hora a 50 °C. La reacción se agita luego durante al menos una hora. Se enfría la solución a 25-30 °C.

10 La solución de reactivo de Grignard preparada anteriormente se agrega a una mezcla fría (-25 °C) de trimetilborato (90 ml, 0,80 mol) en THF (223 ml). La solución de reactivo de Grignard se agrega a una velocidad tal que la temperatura no exceda los -20 °C. El éster de borato comenzará a precipitar durante la dosificación. Se ajusta la velocidad de agitación para que se obtenga una buena mezcla. Se ajusta la temperatura a 20-30 °C y se destila el THF, el exceso de trimetilborato y el metanol que se forman durante la reacción al vacío. Se carga etilenglicol (247 ml, 4,4 mol) a la mezcla y se agita a una temperatura superior a 40 °C hasta que se disuelva prácticamente toda la materia sólida. Se continúa la destilación a presión reducida para eliminar los componentes volátiles restantes. Se agrega tolueno (222 ml) y se continúa la destilación a la temperatura atmosférica hasta que la temperatura en el reactor alcanza los 110 °C. se somete a reflujo a esta temperatura durante al menos 15 min. Se compensa cargando aproximadamente el mismo volumen de tolueno que se destila. La reacción se calienta a reflujo durante al menos 8 horas. El condensado se filtra a través de un filtro lleno con tamices moleculares de 4Å (18 g) antes de volver a entrar en la reacción.

25 Se ajusta la temperatura a 95-100 °C y se permite la separación durante 15 minutos. Se corta la fase inferior de etilenglicol. Se deja que la fase superior repose durante 15-30 minutos y, si es posible, se corta una fracción más de la fase de glicol inferior. Se agrega etilenglicol (82 g, 1,3 mol) y la mezcla se agita a 95-100 °C durante 15 minutos. Se ajusta la velocidad de agitación para que se obtenga una buena mezcla de las fases. Luego se permite que las fases se separen durante 15 minutos. Se descarta la fase inferior de etilenglicol. Se permite que la fase superior repose durante 15-30 minutos y se corta una fracción adicional de la fase de glicol inferior si es posible. Se agrega una vez más etilenglicol (82 g, 1,3 moles) y la mezcla se agita a 95-100 °C durante 15 minutos. Luego se permite que las fases se separen durante 15 minutos. Se descarta la fase inferior de etilenglicol. Se permite que la fase superior repose durante 15-30 minutos y se corta una fracción adicional de la fase de glicol inferior si es posible. Se enfría la solución por debajo de 60 °C y se carga metanol (148 ml) y se destila el tolueno y metanol por destilación azeotrópica a 65 °C. Todo el metanol cargado debe ser eliminado por destilación. Se enfría la reacción a 25 °C y carga metanol fresco (341 ml).

35 Se carga THF (78 ml), bicarbonato de sodio (0,24 g) disuelto en agua (52 ml) y crotonaldehído (40 g, 0,57 mol) a la mezcla de reacción a 25 °C. Inerte por aplicación de vacío y se cambia la atmósfera a nitrógeno. Este ciclo de vacío (100 mbar) / nitrógeno se realiza al menos cuatro veces.

Se carga tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,11 g) a la mezcla a 25 °C. Se ajusta la temperatura a 40 °C y se agita durante 1-4 horas.

40 Se agrega BHT (74 mg) y trietanolamina (74 mg) y los disolventes se eliminan por destilación a presión reducida hasta que la condensación disminuya. Se carga tolueno (185 ml) y una solución de trietanolamina (3 ml) en agua (74 ml). Se ajusta la temperatura a 70 °C y se agita durante al menos 15 minutos antes de permitir que las fases se separen durante 15 minutos. Se descarta la fase inferior de agua. Se carga una nueva porción de trietanolamina (3 ml) en agua (74 ml). Se ajusta la temperatura a 70 °C y se agita durante 15 minutos antes de permitir que las fases se separen a 70 °C durante 15 minutos, se descarta la fase inferior de agua.

Se destila el tolueno a presión reducida hasta alcanzar un volumen residual de 250 ml. La solución del producto (3-(2,3-dimetilfenil)butanal) se filtra. Se carga trietanolamina (7 mg)).

La solución del producto puede usarse sin purificación adicional para la preparación del 3-(2,3-dimetilfenil)-2-bromobutanal correspondiente.

Etapa 1:2

50 A 677 g de 2-(2,3-dimetilfenil)-1,3,2-dioxaborolan, se le cargan 7.512 g de metanol, 935 g de tetrahidrofurano, 3,3 g

de bicarbonato de sodio, 700 g de agua y 533 g de crotonaldehído. La solución se desgasifica en tres ciclos y la temperatura se ajusta a 20 °C. Se aplica una atmósfera protectora de nitrógeno inerte y se cargan 1,5 g de catalizador Rh-141 ($[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$). La reacción es exotérmica y la temperatura aumenta ~ 20-25 °C. La temperatura se ajusta a 40 °C y la mezcla de reacción se agita durante 4-8 horas para alcanzar la conversión completa. Se añaden 1 g de BHT y 1 g de trietanolamina y los disolventes se evaporan al vacío a 60 °C. Se cargan 2.500 ml de tolueno y la temperatura se ajusta a 50 °C. La capa de tolueno se lava con 1.000 ml de agua y 50 g de trietanolamina, y la capa acuosa se separa, se corta y se desecha a 70 °C. La capa de tolueno se lava con 1.000 ml de agua y 50 g de trietanolamina, y la capa acuosa se separa, se corta y se desecha a 70 °C. Los disolventes se evaporan al vacío a 80 °C, produciendo 657 g de aceite amarillo. Pureza cromatográfica (GC) 96,4 %, rendimiento 69 %.

Etapa 2

A 3-(2,3-dimetilfenil)butanal en tolueno (82,2 g, 0,28 mol) se le agrega tolueno (93 ml) y morfolina (36 ml, 0,42 mol). La mezcla se calienta a reflujo con una trampa Dean-Stark montada para eliminar el agua formada. Cuando se ha eliminado la cantidad teórica de agua y no se destila más agua, los solventes se destilan hasta alcanzar un volumen residual de 110 ml.

A un segundo recipiente de reacción se le agregan bromo (15 ml, 0,29 mol) y acetato de etilo (566 ml) y la mezcla se enfría por debajo de -10 °C. A esta solución de bromo se le agrega la solución de enamina preparada anteriormente a una velocidad que mantiene la temperatura por debajo de -10 °C. Después de al menos 10 minutos de agitación se agrega agua (185 ml) para detener la reacción y luego la temperatura se aumenta a 25 °C. Si es necesario, el pH se ajusta por debajo de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico. Se agita hasta que las fases se separen durante 10 minutos. La fase inferior se descarta. Se agrega una solución de bicarbonato de sodio (7,6 g) y tiosulfato de sodio (7,5 g) en agua (132 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos y luego se deja que las fases se separen durante 10 minutos. La fase inferior se descarta. Se agrega agua (153 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos antes de la agitación hasta detenerse y se permite que las fases se separen. La fase inferior se descarta. Se cargan BHT (0,1 g) y trietanolamina (0,1 g). Los solventes se destilan aplicando vacío hasta un volumen residual de 93 ml. Se recoge la solución de producto sin purificar que contiene 62,8 g de 2-bromo-3-(2,3-dimetilfenil)butanal. El rendimiento total del 1-bromo-2,3-dimetilbenceno es del 61 %.

Etapa 3:1

La reacción se realizó en una bomba revestida de PTFE. Se mezclaron bromo aldehído (3,4 g, que contiene 2,5 g, 9,8 mmoles de bromo aldehído por ensayo de RMN) y 2,04 g (19,6 mmoles) de acetato de formamidina con 30 ml de isopropanol que contenía amoníaco (8,3 %, 118 mmoles). La mezcla se calentó en baño de aceite a 77-80 °C durante 2 h. Después de enfriar a 21 °C, el análisis de GC mostró 74,8 % de área de medetomidina y aproximadamente 11-12 % de subproductos de alto punto de ebullición (incluyendo pirazinas).

La mezcla de reacción se concentró en evaporador rotatorio. Al residuo (10,7 g) se le añadieron 15 ml de tolueno, 15 ml de agua y 1 ml de hidróxido de sodio al 30 %. La mezcla se calentó a 30 °C y las fases se separaron. La fase acuosa inferior (pH 11-12) se descartó. La fase de tolueno se ensayó mediante RMN para producir un rendimiento del 70 % de medetomidina.

Etapa 3:2

Se mezcló acetato de formamidina (0,25 g) con 3 ml de solución de amoníaco al 10,4 % p/p en 2-propanol. La mezcla se sumergió en un baño de aceite (77 °C). El acetato de formamidina se disolvió a aproximadamente 70 °C dando como resultado una solución incolora.

Se añadió bromo aldehído (BB-A-12-2K, 0,42 g, calculado para contener 0,31 g de bromo aldehído) con una microjeringa durante 20 minutos a 77-80 °C. La agitación se continuó a la temperatura del baño de 76-81 °C durante 2 h.

El análisis de GC del producto sin purificar mostró 84,5 % de medetomidina y 3,7 % de subproductos de alto punto de ebullición.

Etapa 3:3

Se mezcló acetato de formamidina (28,5 g, 0,27 moles) con una solución al 10,4 % de amoníaco en 2-propanol (260 ml, 1,24 moles de NH_3). La mezcla se calentó a 83 °C (baño de aceite a 97 °C). El bromo aldehído (BB-A-17-3K, 51 g, 0,137 moles) se bombeó al reactor en 42 minutos. Reacción posterior a 90-91 °C durante 2 h.

El reactor se enfrió a TA. La mezcla contenía 80 % de medetomidina y 3,2 % de subproductos por análisis del % de área de GC.

La mezcla de reacción (305,5 g) se concentró hasta 112,8 g. Al concentrado se añadieron 150 ml de tolueno, 100 ml de agua y 18 ml de NaOH al 30 %. La mezcla se agitó a 50-55 °C durante 10 min y las fases se separaron. La fase

de tolueno se ensayó mediante RMN para dar un rendimiento del 81 % de medetomidina.

Etapas 3:4

5 Se mezcló acetato de formamida (21 g; 0,20 moles) con una solución al 10,4 % de amoníaco en 2-propanol (250 ml; 1,2 moles de NH₃). La mezcla se calentó en baño de aceite a 80 °C (baño de aceite a 97 °C). Se bombeó bromo aldehído (BB-A-17-3K, 50 g, 0,134 moles) al reactor en 40 minutos a 85-89 °C. Después de 2 h de la reacción, la mezcla se enfrió a TA. La mezcla contenía 80 % de medetomidina y 3,2 % de subproductos por análisis del % de área de GC. El aislamiento se llevó a cabo como se describe en la Etapa 3:3 (inmediatamente anterior).

La fase de tolueno se ensayó mediante RMN para dar un rendimiento del 82,8 % de medetomidina.

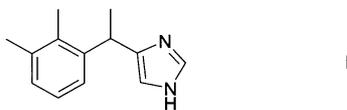
Abreviaturas

- 10 BHT: hidroxitolueno butilado
eq: equivalente(s)
h: hora(s)
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA: alcohol isopropílico
- 15 MTBE: metil-terc-butil-éter
RMN: resonancia magnética nuclear
PTFE: politetrafluoroetileno
THF: tetrahidrofurano

REIVINDICACIONES

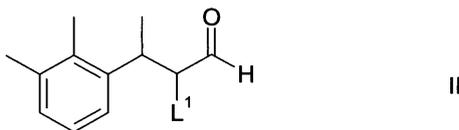
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,

5



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

10



en la que:

L¹ representa un grupo saliente,
en presencia de:

15

- (a) una fuente de formamidina; o
- (b) formamida.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que:

20

- (a) el procedimiento se realiza en presencia de formamidina, acetato de formamidina, hidrohaleuro de formamidina, ácido formamidinsulfínico o una mezcla de cloruro de amonio y ácido fórmico; y/o
- (b) L² representa un grupo halo, un grupo sulfonato o un grupo oxiacilo.

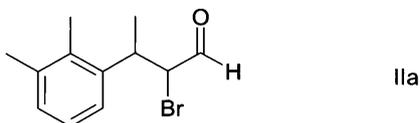
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

25

- (i) el procedimiento se realiza en presencia de acetato de formamidina; y/o
- (ii) L¹ representa bromo.

4. Un compuesto de fórmula IIa:

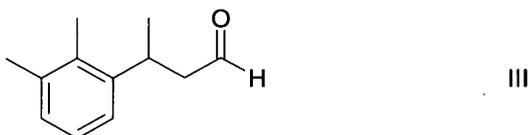
30



5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II en la que L¹ representa bromo (según la reivindicación 4),

35

procedimiento que comprende la bromación de un compuesto de fórmula III,



40

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la bromación se realiza en presencia de ácido 5,5-dibromo barbitúrico.

7. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la reacción se realiza en presencia de un compuesto de fórmula IIIa,

45



en la que:

50

R^a y R^b representan ambos independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN y alcoxi C₁₋₆ (en el que este último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), o

R^a y R^b pueden tomarse juntos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos grupos adicionales que contienen heteroátomos seleccionados de O, S y NR^c

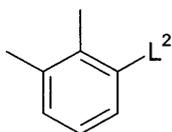
5 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ (en el que los dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor); y R^c representa H o un grupo alquilo C₁₋₆, en el que el último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN y alcoxi C₁₋₆ (en el que el último grupo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor).

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que:

- (a) el compuesto de fórmula IIIa es morfolina; y/o
- (b) la reacción se realiza en presencia de bromo.

15 9. Un compuesto de fórmula III según la reivindicación 5.

10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula III como se define en la reivindicación 5, cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IV,



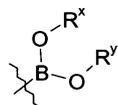
IV

20

en la que L² representa:

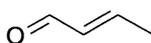
- (i) halo (lo más preferiblemente, bromo);
- (ii) un grupo de fórmula -N₂X, en la que X representa un contraión adecuado cargado negativamente (tal como BF⁴⁻); o
- (iii) un fragmento estructural de la siguiente fórmula

25



30

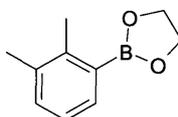
en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente H o un alquilo C₁₋₆, o alternativamente R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C₂₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más metilos, con un compuesto de fórmula V (crotonaldehído),



V

35

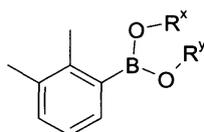
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IVb,



IVb

40

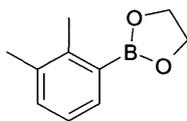
12. Un compuesto de fórmula IVa,



IVa

45

en la que R^x y R^y representan cada uno independientemente un alquilo C₁₋₆, o alternativamente R^x y R^y tomados juntos forman un alquileno C₂₋₃, o de fórmula IVb,



IVb

- 5 13. Un procedimiento de preparación de una formulación que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, como se define en la reivindicación 1, procedimiento que **se caracteriza porque** incluye un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seguido de la asociación del compuesto de fórmula I (o una sal del mismo) así formado, con los ingredientes que forman parte de la formulación.