

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 564**

51 Int. Cl.:

C07C 41/44 (2006.01)

C07C 43/174 (2006.01)

C07C 45/42 (2006.01)

C07C 49/757 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012 PCT/EP2012/064254**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13011115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12737563 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2734494**

54 Título: **Compuestos precursores y métodos para preparar los mismos**

30 Prioridad:

21.07.2011 IN DE20502011

23.11.2011 GB 201120225

01.12.2011 US 201161565534 P

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

25.04.2019

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)

Amersham Place

Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:

ACHANATH, RADHA;

BALAJI, SRINATH;

KADAVILPPARAMPU MOHAMED, AFSAL,

MOHAMMED;

NILSEN, SONDRÉ y

FAIRWAY, STEVEN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 710 564 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos precursores y métodos para preparar los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método para obtener precursores radiofarmacéuticos y, en particular, precursores de derivados de aminoácidos protegidos, que se utilizan como precursores para la producción de aminoácidos radiomarcados para uso en procedimientos de diagnóstico por imagen en vivo, como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés).

Antecedentes

10 En los últimos años, una serie de compuestos de aminoácidos radiactivos marcados con halógenos, que incluyen ácido [¹⁸F]-1-amino-3-fluorociclobutanocarboxílico ([¹⁸F]-FACBC) se han diseñado como nuevos radiofármacos. El [¹⁸F]-FACBC se considera eficaz como agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, porque tiene la propiedad de ser captado específicamente por transportadores de aminoácidos en los tumores.

15 Aunque hay distintos enfoques publicados para la síntesis de [¹⁸F]-FACBC y sus precursores, algunos tienen el inconveniente de ser largos (p.ej., EP1978015), bajos rendimientos o por problemas asociados con la purificación tanto del producto final (es decir, [¹⁸F]-FACBC) y/o los intermedios que conducen a la producción del producto. Por ejemplo, los métodos conocidos para la purificación de un intermedio dihalogenado mediante la eliminación de una impureza de 1,2-dihalógeno implican la destilación a presión reducida (McConathy et al. 2003 Appl Radiat Isotop; 58: 657-666; US2006292073 y Avram et al. 1957 Chem Ber; 90: 1424-1431). Los presentes inventores han observado problemas con este método de purificación. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de nuevos métodos para
20 la producción de [¹⁸F]-FACBC y/o intermedios que conducen a la producción de [¹⁸F]-FACBC.

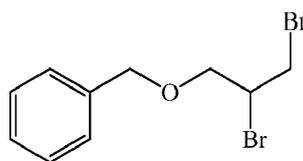
Sumario de la invención

En una realización, la invención se refiere a un método para eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno de una mezcla de productos que comprende:

- 25 (a) hacer reaccionar la mezcla de producto con un alcóxido, transformando así la impureza de 1,2-dihalógeno en un alqueno; y
(b) eliminar el alqueno.

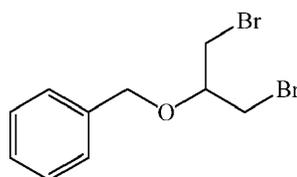
El alcóxido de la invención es un metóxido (p.ej., metóxido de sodio). En algunas realizaciones, el alqueno se elimina por vacío (p.ej., destilación a vacío).

30 Por lo tanto, la invención se refiere a un método para eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno de la fórmula (IV)



(IV)

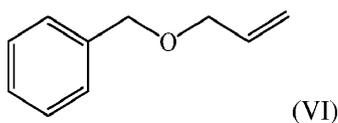
a partir de una mezcla de productos que comprende un compuesto de fórmula (V)



(V)

en donde el método comprende:

- 35 (a) hacer reaccionar la mezcla de producto con un metóxido, transformando así la impureza de 1,2-dihalógeno de la fórmula (IV) en un alqueno de la fórmula (VI)

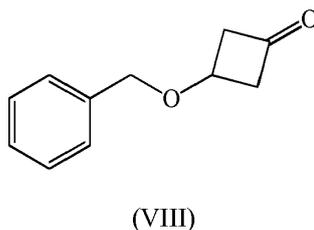


; y

(b) eliminar el alqueno de fórmula ().

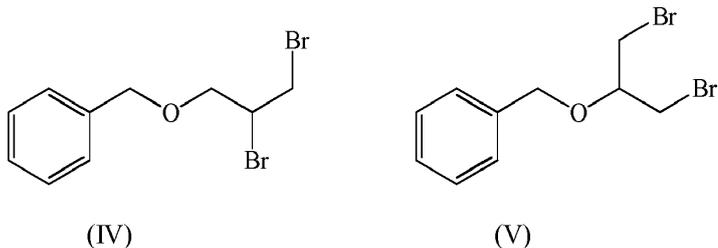
5 En algunas realizaciones, el metóxido es metóxido de sodio. En algunas realizaciones, el alqueno de fórmula (VI) se elimina por vacío (p.ej., destilación a vacío).

En aún otras realizaciones, la invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (VIII):

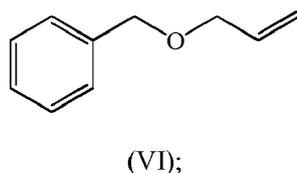


comprendiendo el método:

10 (a) hacer reaccionar bromuro de bencilo con epibromohidrina para dar una mezcla de productos que comprende un compuesto de la fórmula (IV) y un compuesto de la fórmula (V):

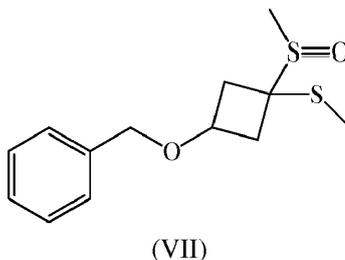


(b) hacer reaccionar la mezcla de producto con un alcóxido, transformando así el compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (VI):



15 (c) eliminar el compuesto de fórmula (VI) de manera que quede el compuesto de fórmula (V);

(d) hacer reaccionar el compuesto restante de la fórmula (V) con metanosulfonilmetilsulfanilmetano para dar un compuesto de fórmula (VII):



y realizar un tratamiento de la reacción con tolueno;

20 (e) hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) en tolueno para dar un compuesto de la fórmula (VIII); y

(f) purificar el compuesto de fórmula (VIII).

En algunas realizaciones, dicha purificación comprende destilación a vacío.

Descripción detallada

La invención se refiere a un método para eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno de fórmula (IV) de una mezcla de productos que comprende un compuesto de fórmula (V), comprendiendo dicho método:

- 5 (a) hacer reaccionar la mezcla de producto con un metóxido, transformando así la impureza de 1,2-dihalógeno en un alqueno de fórmula (VI); y
- (b) eliminar el alqueno.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo", usado solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "metóxido" significa X⁺ O-metilo, en donde X⁺ es un contraión. Los contraiones ejemplares incluyen litio, sodio, potasio, cesio. En algunas realizaciones, el contraión es sodio. En algunas realizaciones, el metóxido preferido es metóxido de sodio.

- 15 Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo. Los grupos alquilo preferidos son grupos alquilo C₁₋₁₀, p.ej., alquilo C₁₋₅ y alquilo C₁₋₃.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" o "alqueno" se refiere a cadenas de carbono que contienen al menos un enlace carbono-carbono insaturado. Las cadenas de carbono pueden ser lineales, ramificadas o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, el alqueno es un alqueno C₂₋₁₀ p.ej., un alqueno C₂₋₅ o un alqueno C₂₋₃. En algunas realizaciones, el alqueno puede comprender uno o más heteroátomos. Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" se refiere a los átomos N, O, P, B, S y Si. En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona entre N, O y S.

- 25 En algunas realizaciones, como el alqueno tiene una propiedad física o química suficientemente diferente, se puede separar de la mezcla de producto. Así, por ejemplo, el alqueno se puede eliminar aplicando vacío; por destilación; o empleando destilación a vacío. Alternativamente, porque el alqueno tiene un R_f (es decir, factor de retardo) suficientemente diferente, su separación y eliminación se puede hacer empleando métodos cromatográficos (p.ej., HPLC, cromatografía en columna, y similares). En aún otra alternativa, el alqueno, debido a la presencia del doble enlace y su reactividad inherente, podría convertirse selectivamente (es decir, sin afectar el producto deseado en la mezcla de producto) químicamente en otro producto que pueda eliminarse por métodos conocidos en la técnica.

- 30 Como se usa en el presente documento, "alquino" incluye cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

Como se usa en este documento, "alcoxi" significa O-alquilo, en donde "alquilo" se define anteriormente.

- 35 El término "arilo" significa un sustituyente aromático que es un anillo sencillo o anillos múltiples fusionados. Los grupos arilo abarcan grupos aromáticos C₂₋₁₀. Los grupos arilo ejemplares incluyen, sin limitación, grupos fenilo, naftilo, antraceno, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Grupos arilo que contienen uno o más heteroátomos (p.ej., piridinilo) a menudo se denominan "grupos heteroarilo". Cuando están formados por anillos múltiples, al menos uno de los anillos constituyentes es aromático. En algunas realizaciones, al menos uno de los anillos múltiples comprende un heteroátomo, formando así grupos arilo que contienen un heteroátomo.

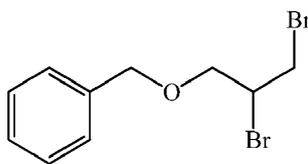
- 40 Los términos "ariloxi" y "heteroariloxi", como se usan en el presente documento, significan O-arilo y O-heteroarilo, respectivamente.

Los términos "aralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, significan un grupo arilo o heteroarilo enlazado a un grupo alquilo, respectivamente.

El término "arilalcoxi" y "heteroariloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo o heteroarilo enlazado a un grupo alcoxi.

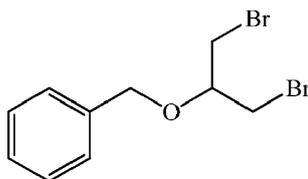
- 45 Como se usa en el presente documento, el término "amino" significa el grupo -NRR', en donde R y R' son, independientemente, hidrógeno, alquilo o arilo, donde los grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos.

La invención se refiere a un método para eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno de fórmula (IV):



(IV)

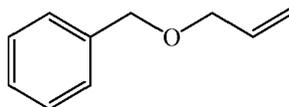
a partir de una mezcla de producto que comprende un compuesto de fórmula (V)



(V)

en donde el método comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar la mezcla de producto con un metóxido, transformando así la impureza de 1,2-dihalógeno de la fórmula (IV) en un alqueno de la fórmula (VI)



(VI); y

- (b) eliminar el alqueno de fórmula (VI).

- 10 En algunas realizaciones, el alqueno de fórmula (VI) se elimina por vacío (p.ej., destilación a vacío).

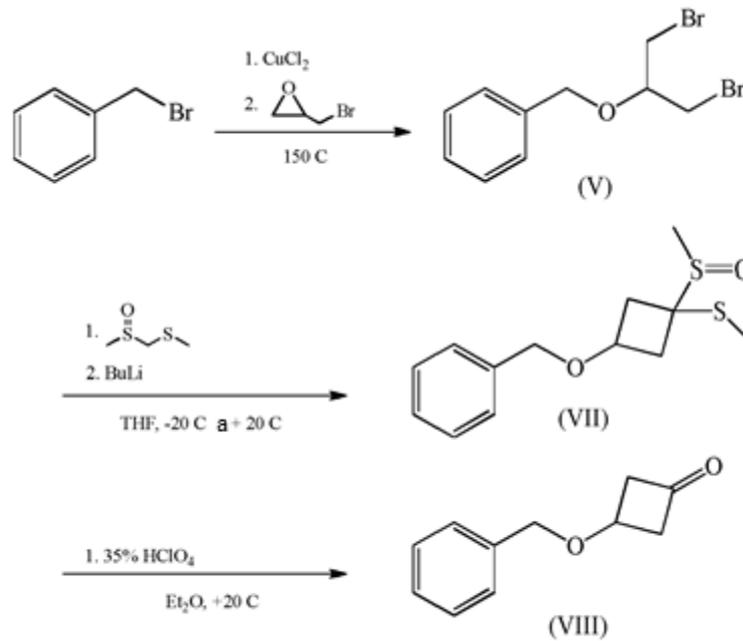
Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones adicionales que se exponen a continuación.

Las formas singulares "un" y "el" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un alcóxido" incluye la referencia a uno o más alcóxidos.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" se refiere a la extensión o grado completo o casi completo de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, elemento o resultado. Por ejemplo, un objeto que está incluido "sustancialmente" significaría que el objeto está o bien completamente incluido o bien casi completamente incluido. El grado exacto permisible de desviación de la coincidencia absoluta puede, en algunos casos, depender del contexto específico. Sin embargo, en términos generales, la proximidad de la finalización será tal que tenga el mismo resultado general como si se obtuviera la finalización absoluta y total. El uso de "sustancialmente" es igualmente aplicable cuando se usa con una connotación negativa para referirse a la ausencia total o casi completa de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, elemento o resultado. Por ejemplo, "eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno" significa eliminar completamente, o eliminar casi por completo la impureza de 1,2-dihalógeno, de manera que el efecto sería el mismo que si no hubiera una impureza de 1,2-dihalógeno. En algunas realizaciones, "eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno" significa que todavía puede haber alguna impureza de 1,2-dihalógeno, siempre que no haya un efecto medible de la misma.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar flexibilidad a un punto final de intervalo numérico haciendo que un valor dado pueda estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final.

- 30 Los compuestos de la fórmula (V) son precursores útiles en la preparación de [¹⁸F]-FACBC. En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (V) se pueden convertir en varias etapas en otros precursores en la síntesis de [¹⁸F]-FACBC. Los precursores ejemplares que se pueden sintetizar se muestran en el Esquema I, a continuación.



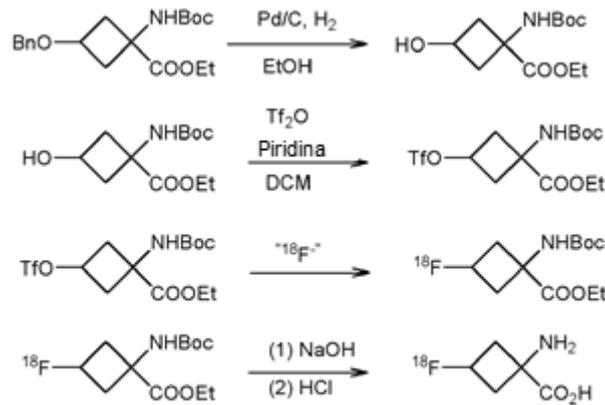
Esquema 1

Aunque el procedimiento sintético representado en el Esquema I utiliza reactivos específicos, aquellos expertos en la técnica reconocerán que se pueden utilizar otros disolventes y reactivos para lograr las transformaciones deseadas. Por ejemplo, la etapa de reacción que produce el compuesto de fórmula (IV), aunque se realiza con CuCl_2 , también se puede realizar usando Hg^{2+} (p.ej., HgCl_2).

5

Cada producto mostrado en el Esquema I puede purificarse mediante métodos conocidos en la técnica, incluidos la cristalización, los métodos cromatográficos (p.ej., HPLC, cromatografía en columna), o destilación.

El compuesto de fórmula (VIII) se puede transformar en ^{18}F -FACBC en un procedimiento de síntesis en varias etapas, cuyas etapas finales se muestran a continuación, en el Esquema II.



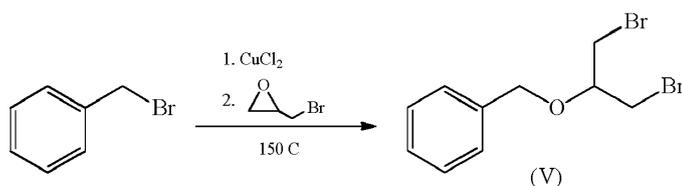
Esquema II

10

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención, y no deben interpretarse como una limitación de la misma.

Ejemplo 1



Se agitó cloruro de cobre (II) (8,37 g) y bromuro de bencilo (750 ml) a temperatura ambiente con una barra agitadora magnética. Se añadió epibromohidrina (674 ml) a la reacción. La reacción se calentó a reflujo (155-160 °C) durante 11 horas antes de que se dejara enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida y la fracción principal se recogió de 155 a 180 °C a 7 a 2,6 Pa (0,07 a 0,026 mbar). La reacción produjo 1,5 kg del compuesto correcto con un rendimiento de ~60 %, con una pureza de 70 a 75 %.

Compuesto (V): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7,42-7,28 (m, 5H), 4,66 (s, 2H), 3,80 (quin, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 5,3$ Hz, 4H).

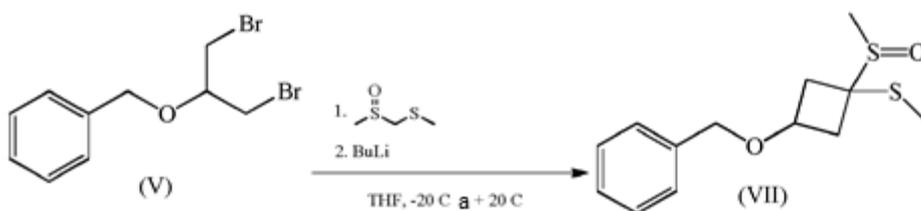
La principal impureza en el producto aislado es el compuesto de la fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) no pueden separarse eficazmente debido a las similitudes en los puntos de ebullición de los dos compuestos. Típicamente, el 20 % en moles del compuesto de fórmula (IV) contamina el producto deseado de fórmula (V).

El compuesto de fórmula (IV) se elimina eficazmente tratando la mezcla de reacción bruta que comprende el compuesto de fórmula (IV) y (V) con metóxido de sodio. Se cargó el compuesto crudo de fórmula (V) (100 g) en un recipiente de reacción (1 l) equipado con un flujo de nitrógeno. Se añadió metanol (500 ml) al recipiente y se agitó durante 10 a 15 minutos. Se añadió metóxido de sodio (170 ml, disolución al 25 % en metanol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 a 6 h a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se controló por HPLC.

La mezcla de reacción se detuvo con agua (300 ml). El metanol se evaporó a presión reducida (p.ej., en el rotavapor). El residuo resultante se extrajo en diclorometano (DCM; 2 x 200 ml) y se lavó con agua hasta que el extracto se volvió neutro al papel de tornasol. La capa de DCM se retiró, se separó y la DCM se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se desgasificó para eliminar trazas de DCM. El producto crudo se destiló a vacío y la fracción principal se recogió a 110 a 120 °C a 87 a 82 Pa (0,87 a 0,82 mbar).

En estas condiciones, el compuesto de fórmula (IV) se convierte en el compuesto de fórmula (VI). El compuesto resultante de la fórmula (VI) es un compuesto que tiene un punto de ebullición suficientemente inferior en relación con el compuesto de fórmula (V), de manera que el compuesto de fórmula (VI) se puede eliminar selectivamente por destilación.

Ejemplo 2



Los inventores han encontrado de forma sorprendente e inesperada que el rendimiento de esta reacción se puede aumentar mejorando la calidad del material de partida, p.ej., eliminando el compuesto de fórmula (IV) de la mezcla de reacción como se describe anteriormente.

El equipo se secó antes de su uso y la atmósfera se mantuvo inerte (nitrógeno). Se cargó tetrahidrofurano (THF; 40 l) en el reactor manteniendo una temperatura de aproximadamente -20 °C. Se añadió el material de partida metanosulfonilmetilsulfanilmetano (1,5 kg), seguido de la adición de n-BuLi (5,33 l, 2,5 M en hexano) mientras se mantenía una temperatura por debajo de -8 °C. Después de la adición de n-BuLi, la reacción se agitó durante 2 horas a -10 °C. El compuesto de fórmula (V) (1,86 kg) se diluyó previamente en THF (5 l) y se añadió al reactor mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C. La temperatura se mantuvo a -10 °C durante 1 hora antes de dejar que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó añadiendo ácido acético (~ 200 ml), seguido de evaporación de THF. El producto crudo se diluyó luego con DCM (10 l) y se lavó con agua (2 x 10 l). La fase orgánica se concentró a vacío, se añadió tolueno (5 l) y el producto crudo se secó azeotrópicamente antes de la separación. En algunas realizaciones, el producto se lava con hexano frío (2 volúmenes) después de la eliminación del tolueno.

El tratamiento puede mejorarse reemplazando el DCM con tolueno durante el lavado. Aunque no está sujeto a ninguna teoría, se cree que el tolueno elimina el exceso de metanosulfonilmetilsulfanilmetano que puede quedar de la reacción.

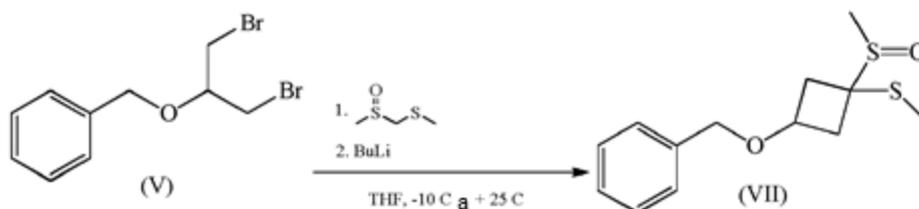
En algunas realizaciones, esta reacción se puede llevar a cabo en tolueno, eliminando así la necesidad de usar y evaporar THF.

5 El producto crudo se diluyó a 2 l con tolueno y se aplicó sobre una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se empaquetó en húmedo y se eluyó previamente con tolueno. La almohadilla utilizada para separar un lote de 1,5 kg tenía 40 cm de diámetro y 22 cm de altura. Después de aplicar el producto crudo sobre la almohadilla, se eluyó con 10 l de fracciones de eluyentes en el siguiente orden: 2 x 10 l de tolueno; 2 x 10 L de tolueno: diclorometano (DCM) (50:50); 1 x 10 l DCM; 3 x 10 l DCM:acetato de etilo (80:20); 5 x 10 l DCM:acetato de etilo (70:30); 1 x 10 l DCM:acetato de etilo (60:40); 5 x 10 l DCM:acetato de etilo (50:50). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. Se aislaron un total de 487 g de producto. Las fracciones laterales que contenían 207 g de producto también se aislaron por separado. El rendimiento total del producto cuando se corrige por la pureza del material de partida es del 56% (40% sin las fracciones laterales).

15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) se puede destilar (p.ej., a alto vacío) en lugar de utilizar cromatografía en columna, como se describe anteriormente. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a la siguiente etapa (es decir, la conversión al compuesto de fórmula (VIII)) sin purificación.

20 Compuesto (VII): diastereómero A: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7,38-7,27 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 4,35 (tt, J= 7,4, 6,8 Hz, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). Diastereómero B: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7,38-7,27 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 4,20 (tt, J= 7,5, 6,0 Hz, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

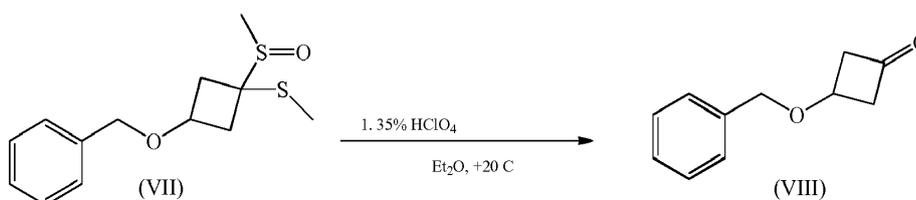
Ejemplo 3



25 Se cargó THF seco (950 ml) en un recipiente de reacción de cuatro bocas (2 l) equipado con flujo de nitrógeno. Se cargó metanosulfonilmetilsulfanilmetano (35 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente $-10 \text{ } ^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota BuLi (140 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a $-10 \text{ } ^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a $-10 \text{ } ^\circ\text{C}$. El compuesto de fórmula (V) (35 g), purificado de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, se añadió para diluirse previamente con THF (50 ml), y se mantuvo la temperatura a $-10 \text{ } ^\circ\text{C}$. La temperatura se mantuvo a $-10 \text{ } ^\circ\text{C}$ durante 1 h antes de que se le permitiera alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente $25 \text{ } ^\circ\text{C}$). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 16 horas).

30 La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético y el THF se evaporó. El residuo resultante se disolvió en tolueno (600 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa de tolueno que contiene el producto se puede tomar como está (es decir, sin más purificación) a la siguiente etapa. Véase, p.ej., Ejemplo 5.

Ejemplo 4



35 Se añadió éter dietílico (26,5 l) al reactor (reactor de 30-35 l) y se aplicó agua para enfriar al reactor cuando comenzaron las adiciones. El compuesto de la fórmula (VII) se añadió al reactor (1,064 kg). Se diluyó el ácido perclórico (0,932 l, 60%) previamente con agua (0,664 l) y se añadió lentamente al reactor a $10 \text{ } ^\circ\text{C}$, durante 20 a 30 minutos. Una vez que se completó la adición de ácido, se detuvo el enfriamiento y se dejó agitar la reacción (vigorosamente) durante la noche a aproximadamente $20 \text{ } ^\circ\text{C}$. La reacción se detuvo mediante la adición de NaHCO_3 (900 g) disuelto en 8 l de agua, hasta que el pH fue de ~ 7 . La fase acuosa se descartó y la mezcla de reacción se lavó con 7 l adicionales de agua. El éter fue eliminado a vacío se añadió tolueno (2 l) y después la mezcla cruda se secó

azeotrópicamente.

5 El producto crudo se diluyó hasta ~2 l con tolueno y se cargó en una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se empaquetó en húmedo y se eluyó previamente con tolueno. La almohadilla utilizada para separar un lote de 1,5 kg tenía 40 cm de diámetro y 22 cm de altura. Después de aplicar el producto crudo sobre la almohadilla, se eluyó con 10 l de fracciones de eluyentes en el siguiente orden: 3 x 10 l de tolueno; 9 x 10 l de tolueno: acetato de etilo (95:5). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. Se necesitó alto vacío para eliminar el último 5 % de tolueno. Se aisló un total de 533 g de producto (rendimiento = 77 %). El análisis por GC mostró una pureza del 95 %.

Compuesto (VIII): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7,40-7,29 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 4,38 (tt, $J= 6,6, 4,7$ Hz, 1H), 3,3-3,1 (m, 4H)

10 Ejemplo 5

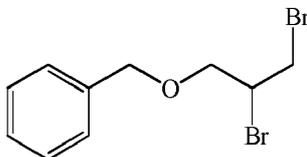
15 En algunas realizaciones, el dietiléter usado en la reacción descrita en el Ejemplo 4 puede reemplazarse con tolueno. En otras realizaciones, la evaporación de la fase orgánica durante el tratamiento puede conducir ventajosamente a la eliminación azeotrópica de toda el agua. En aún otras realizaciones, cuando se añade el bicarbonato para neutralizar la reacción, el reactor se puede detener, la fase acuosa se puede eliminar antes de llevar a cabo el procedimiento de neutralización y lavado.

20 Se cargó el compuesto crudo de fórmula (VII) en tolueno (600 ml) en un recipiente de reacción de cuatro bocas (2 l). La mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió una solución fría de ácido perclórico (24 ml, diluida previamente con 24 ml de agua) a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25 °C. La reacción se detuvo con NaHCO_3 sólido (30 g) y ajustó el pH a ~7. La fase acuosa se descartó y la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml). El tolueno se eliminó a presión reducida (p.ej., en el rotavapor). El producto crudo se destiló a vacío y la fracción principal se recogió a 86 a 92 °C a 87 a 82 Pa (0,87 a 0,82 mbar).

25 En algunas realizaciones, la etapa de purificación (destilación a vacío) descrita en el Ejemplo 2 puede omitirse. En otras realizaciones, el tolueno se puede usar como disolvente en el Ejemplo 2 y la etapa de purificación se puede eliminar, de manera que el compuesto de fórmula (VII) se puede seguir utilizando, sin purificación, y transformarse en el compuesto de fórmula (VIII). El compuesto de fórmula (VIII) se puede purificar después por destilación o por cromatografía en columna.

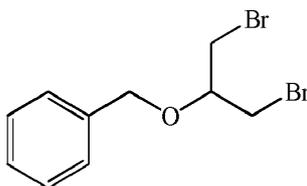
REIVINDICACIONES

1. Un método para eliminar sustancialmente una impureza de 1,2-dihalógeno de la fórmula (IV)



(IV)

a partir de una mezcla de productos que comprende un compuesto de la fórmula (V)

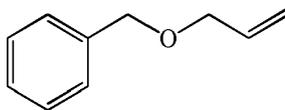


(V)

5

en donde el método comprende:

(a) hacer reaccionar la mezcla de producto con un metóxido, transformando así la impureza de 1,2-dihalógeno de la fórmula (IV) en un alqueno de la fórmula (VI)



(VI)

10

y

(b) eliminar el alqueno de fórmula (VI).

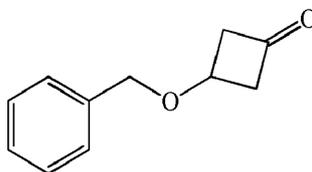
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho metóxido es metóxido de sodio.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el alqueno de fórmula (VI) se elimina por vacío.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el alqueno de fórmula (VI) se elimina por destilación a vacío.

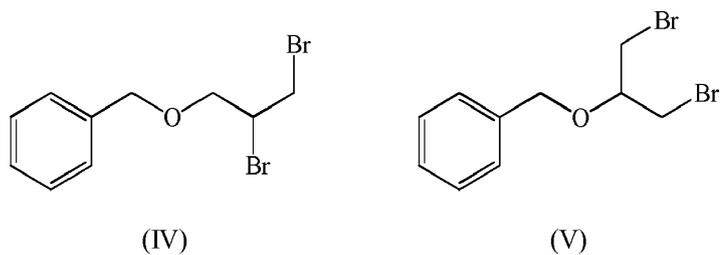
15

5. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VIII):

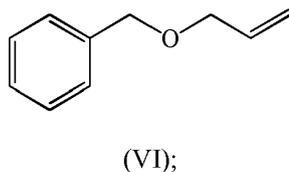


comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar bromuro de bencilo con epibromohidrina para dar una mezcla de productos que comprende un compuesto de la fórmula (IV) y un compuesto de la fórmula (V):

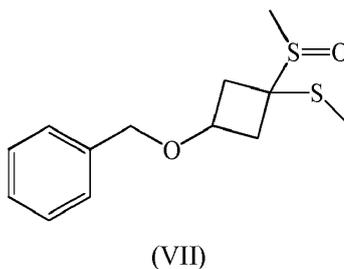


(b) hacer reaccionar la mezcla de productos con un metóxido, transformando así el compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (VI):



5 (c) eliminar el compuesto de fórmula (VI) de manera que quede el compuesto de fórmula (V);

(d) hacer reaccionar el compuesto restante de fórmula (V) con metanosulfonilmetilsulfanilmetano para dar un compuesto de la fórmula (VII):



y realizar un tratamiento de la reacción con tolueno;

10 (e) hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) en tolueno para dar un compuesto de la fórmula (VIII); y

(f) purificar el compuesto de fórmula (VIII).

6. El método de la reivindicación 5, en donde dicha purificación comprende destilación a vacío.