

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 630**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07D 211/22 (2006.01)

C07C 255/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2016 PCT/EP2016/051223**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16116555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2016 E 16701157 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3247699**

54 Título: **Procedimiento para la producción de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanonitrilo**

30 Prioridad:

22.01.2015 EP 15152101

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

24.01.2020

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brünigstraße 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**WEHLAN, HERMUT;
ROSSEN, KAI y
SCHAEFER, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 738 630 T3

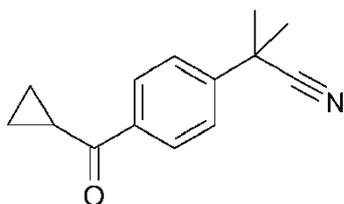
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

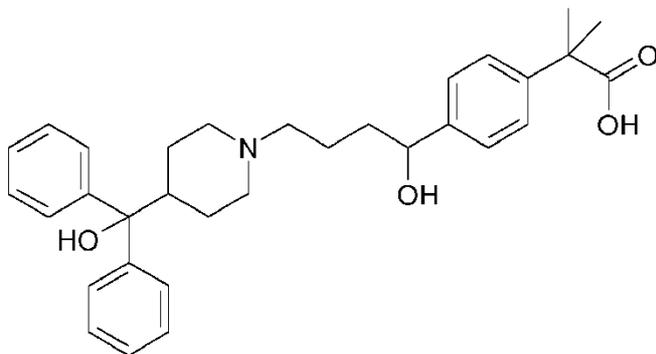
Procedimiento para la producción de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanonitrilo

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento químico para la fabricación de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanonitrilo, el compuesto de fórmula I, y su uso como compuesto intermedio en la producción de fármacos. Por ejemplo, 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanonitrilo es un compuesto intermedio clave para la producción de fexofenadina, el compuesto de la fórmula II.



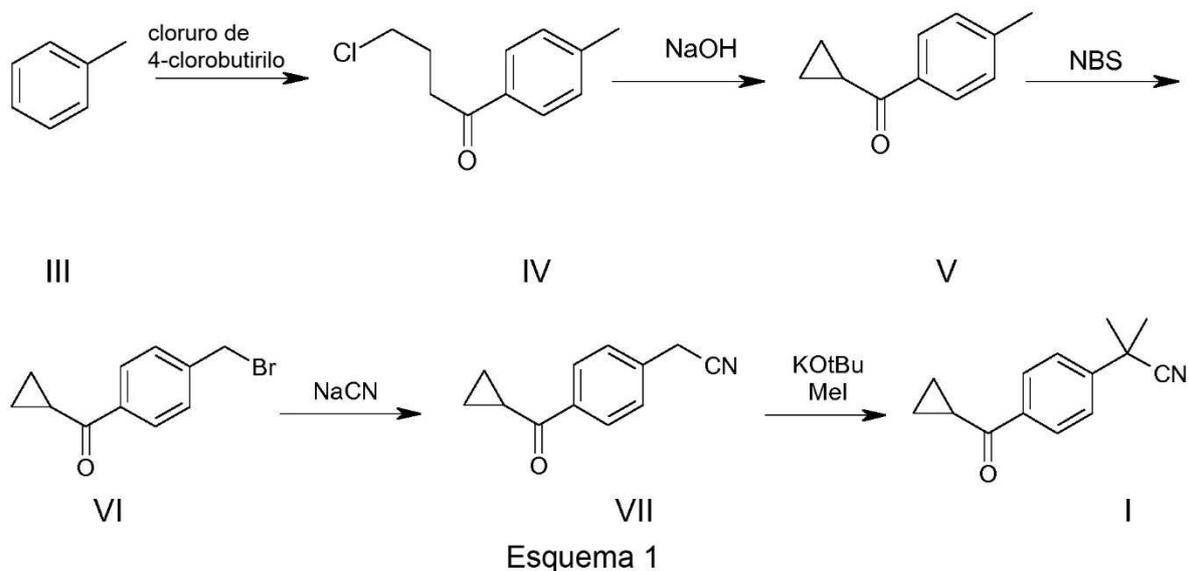
I



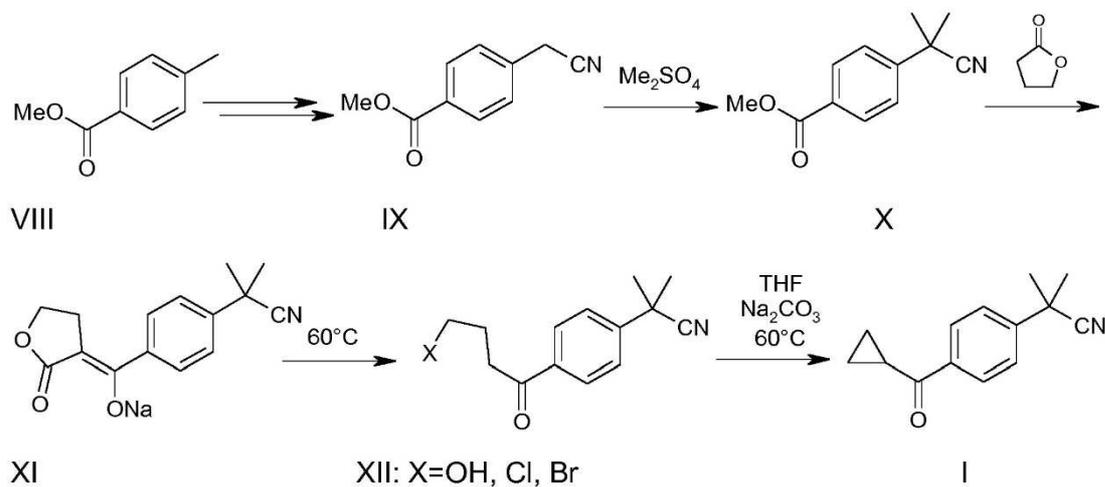
II

10 La fexofenadina II es un medicamento antihistamínico para el tratamiento de los síntomas de la alergia y es un broncodilatador (Patente Estadounidense USP 4,254,129, Richardson-Merrell Inc.).

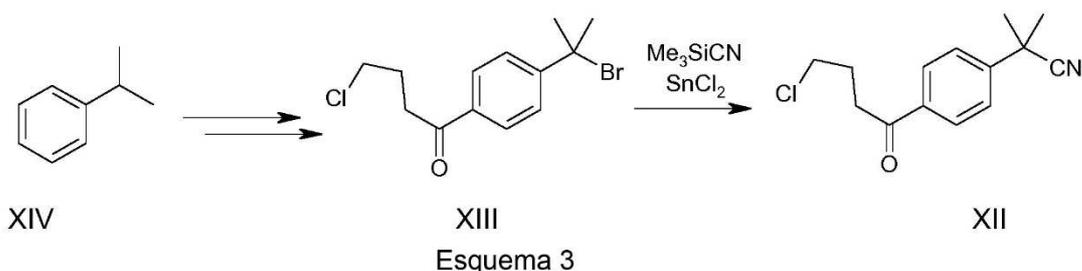
15 El 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula I es un compuesto intermedio en la síntesis de fexofenadina y se describen varios métodos de la técnica anterior para su preparación. Estos métodos implican procedimientos con un alto número de compuestos intermedios, como se ilustra en el esquema 1 a continuación que resume dichas estrategias. En la Patente Estadounidense USP 6,340,761, (Merrell Pharm. Inc.) los correspondientes
 20 compuestos intermedios se preparan en los ejemplos 2, 3, 5 y 9 como sigue. Partiendo de tolueno III, se obtuvo la cetona de fórmula IV a partir de la acilación de Friedel-Crafts con cloruro de 4-clorobutirilo (ej. 2), seguido por ciclación para proporcionar el compuesto de ciclopropilo V (ej. 3). Se bromó el último (compuesto VI) y se reemplazó el bromuro por cianuro para proporcionar 4-ciclopropanocarbonil-fenil)-acetoni-trilo VII (ej. 5 y 7). La subsiguiente alquilación con yoduro de metilo facilitó el compuesto intermedio deseado de fórmula I (ej. 9). Estas etapas (de los compuestos de fórmula V a VII) también se describen en la literatura (*J. Med. Chem* 1973, 16, 487-490) en donde se preparó el compuesto de fórmula V partiendo de cloruro de ciclopropilcarbonilo. Se obtiene, así, el compuesto de fórmula I en una síntesis en cinco etapas, que implica varias etapas peligrosas tales como la bromación de radicales,
 25 la manipulación de compuestos altamente tóxicos e industrialmente indeseables tales como cianuro y yoduro de metilo.



La preparación del compuesto de fórmula I la describe además Wang *et al.* (*Org. Proc. Res. and Dev.* 2010, 14, 1464-68) según el esquema 2 a continuación, en donde se convierte un compuesto de fórmula IX en el compuesto de fórmula I en 4 etapas sintéticas que consisten en la alquilación del compuesto de fórmula X por condensación de Claisen para dar el compuesto de fórmula XI, seguido por tratamiento térmico para dar un compuesto de fórmula XII (X = OH), funcionalización para dar un compuesto de fórmula XII (X = Br, Cl) y ciclación. A pesar de que el compuesto de fórmula I es un subproducto no deseado, las condiciones específicas facilitaban el producto hasta un rendimiento del 83 % (tabla 2, línea 1). El material de partida de fórmula IX puede comprarse o puede prepararse a partir de p-toluido de metilo (VIII) en 2 etapas (Patente Estadounidense USP 4,598,077) en analogía con la conversión de fórmula V a VII descrita en el esquema 1 anterior, dando como resultado de nuevo una síntesis multietapa costosa.

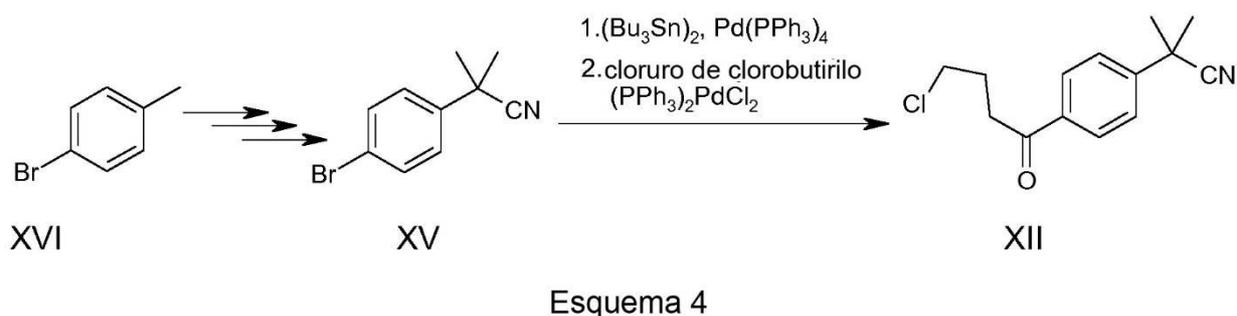


También se describe una síntesis alternativa de compuesto intermedio XII (X = Cl) en el ejemplo 6 de la Patente Estadounidense USP 6,340,761, partiendo del compuesto intermedio de fórmula XIII, preparado a partir de cumeno (XIV) en 2 etapas (ejemplos 1 y 4). Esto se resume en el esquema 3 a continuación.

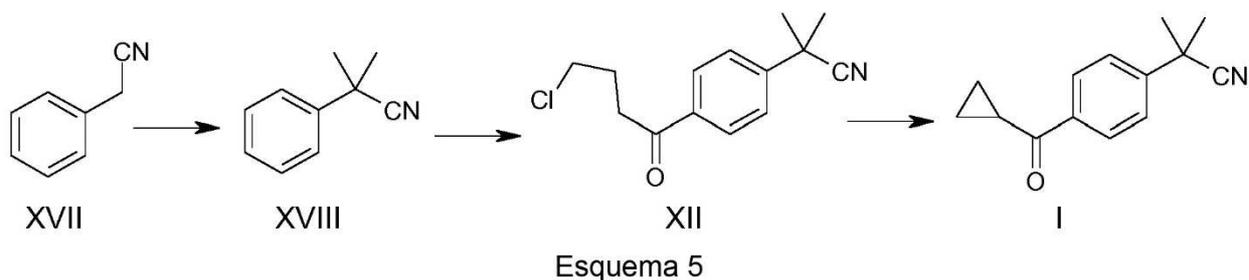


Si bien es posible un procedimiento general de 4 etapas para el compuesto de fórmula I como se describe en el esquema 3, las condiciones para la conversión de un bromuro terciario de fórmula XIII en el nitrilo terciario de fórmula I son muy exigentes y carecen de aplicabilidad industrial debido a una fuente de cianuro cara, volátil y altamente tóxica y a que requieren cantidades estequiométricas de un compuesto de estaño tóxico.

Otra propuesta para el compuesto de fórmula XII la describen Di Giacomo *et al.* en *Farmaco* 1999, 54, 600-610. Partiendo de (4-bromo-fenil)-2,2-dimetil-acetonitrilo (fórmula XV) se obtuvo el compuesto de fórmula XII utilizando varias etapas catalizadas por paladio implicando la estannación con el dímero de trisn-hexabutilestaño y la acilación con cloruro de 4-clorobutirilo (esquema 4). De nuevo el compuesto XV no es una materia prima fácilmente disponible y se requiere que se prepare a partir de precursores como p-bromo-tolueno XVI, por operaciones peligrosas análogas a las mencionadas en los esquemas 1 y 2.

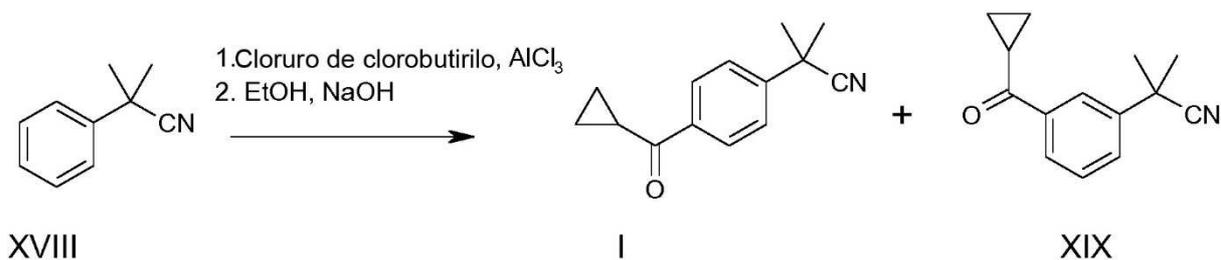


Finalmente, otra propuesta para 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula I se muestra en un esquema general de la Patente Estadounidense USP 6,340,761 (esquema E, columnas 37/38, etapas h y o) e indicado en el esquema 5.



Partiendo de bencilnitrilo XVII, la dialquilación debería facilitar el compuesto intermedio de fórmula XVIII. La subsiguiente acilación de Friedel-Crafts con cloruro de 4-clorobutirilo y la ciclación deberían facilitar el compuesto intermedio I clave en una secuencia de 3 etapas muy corta. Desafortunadamente, las reacciones no se describen como ejemplos experimentales. Una verificación experimental de la reacción de dimetil-fenil-acetonitrilo de fórmula XVIII con el cloruro de 4-clorobutirilo usando diversas variaciones de la acilación de Friedel Crafts daba lugar a malos resultados. A lo sumo, el producto obtenido después de la ciclación contenía el compuesto de fórmula I en aproximadamente un 40 % mientras el producto principal (aproximadamente un 60 %) es el isómero

meta no deseado de fórmula XIX como se muestra en el esquema 6 y se describe en el ejemplo 1 de referencia.



Esquema 6

En resumen, todas las diferentes propuestas para el 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo diana deseado de la fórmula I como se describe en los esquemas 1-6 anteriores, hacen uso de secuencias químicas largas (4-5 etapas) en las que se utilizan reactivos peligrosos, altamente tóxicos y caros (esquemas 1-4) o adolecen de bajos rendimientos y transformaciones químicas no selectivas (esquema 5-6).

Definiciones

El término alquilo (C1-C18) significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada. La cadena carbonada es una cadena lineal o ramificada y comprende de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo, neohexilo, nonilo, dodecilo u octadecilo.

El término alqueno (C2-C17) o alqueno (C3-18), respectivamente, significan radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada comprende de 2 o 3 a 17 o 18 átomos de carbono, respectivamente, y dependiendo de la longitud de la cadena, es de cadena lineal o ramificada y tiene 1, 2 o 3 dobles enlaces, por ejemplo, vinilo, 2-propenilo, isopropenilo, isobutenilo, butenilo o heptadec-8-enilo. El doble enlace puede disponerse en la configuración E o Z. Los dobles enlaces pueden ser internos y terminales.

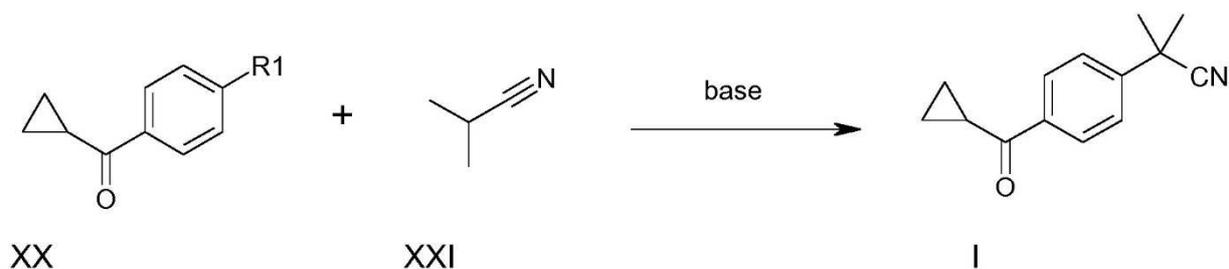
Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo (fórmula I) partiendo de materiales o compuestos comercialmente disponibles ya descritos en la literatura, siendo preparados fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles, usando reactivos y disolventes simples y medioambientalmente compatibles, para proporcionar el compuesto de fórmula I con un buen rendimiento global y con buena pureza con una síntesis química corta.

El objeto anterior se consigue partiendo de compuestos comercialmente disponibles tales como fluoro- o clorobenceno, cloruro de clorobutirilo (para preparar el compuesto de fórmula XX), isobutironitrilo y una base. El compuesto de fórmula I puede prepararse en 3 etapas sintéticas partiendo de fluoro- o clorobenceno.

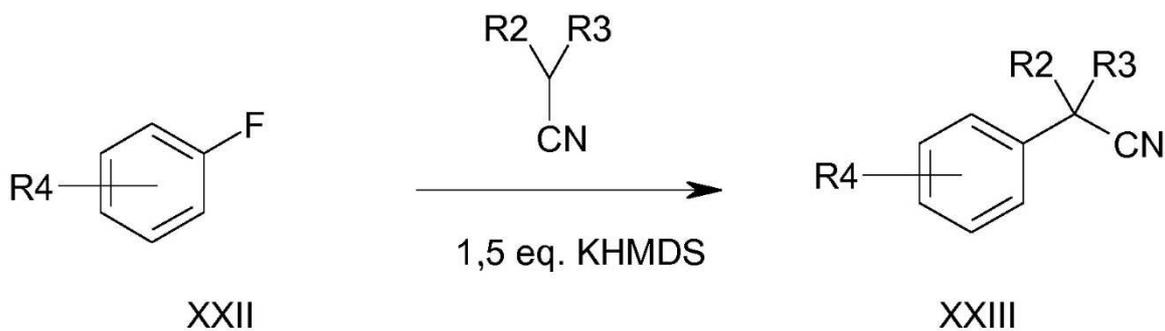
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula I que comprende hacer reaccionar ciclopropil-(4-fluoro o clorofenil)metanona de fórmula XX (R1 es F o Cl) con isobutironitrilo de fórmula XXI usando una base adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula I (esquema 7).



Esquema 7

Descripción de la técnica relacionada

5 La conversión de fluoruros de arilo en nitrilos terciarios se conoce a partir de la literatura como sustitución nucleófila aromática (S_NAr), descrita primero por Caron *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 712 o en la Patente Estadounidense USP 6,303,782, Pfizer Inc.) y las referencias citadas en la misma. La posición alfa ácida para el nitrilo se desprotona mediante la base hexametildisilazano de potasio (KHMDS) y el carbanión del nitrilo reacciona con el compuesto fluoroaromático por desplazamiento del grupo saliente fluoruro-conocido como S_NAr . El fluoruro es normalmente mucho más preferido que otros halógenos debido a la mayor reactividad en la reacción de sustitución aromática. Caron *et al.*, hacen reaccionar diferentes fluoruros de arilo sustituidos de fórmula XXII en donde $R4 = OMe, Cl, H, CF_3$ o CN , con algunos nitrilos secundarios en presencia de la base KHMDS en tolueno o THF, para obtener arilnitrilos terciarios de fórmula XXIII según el esquema 8.



Esquema 8

10

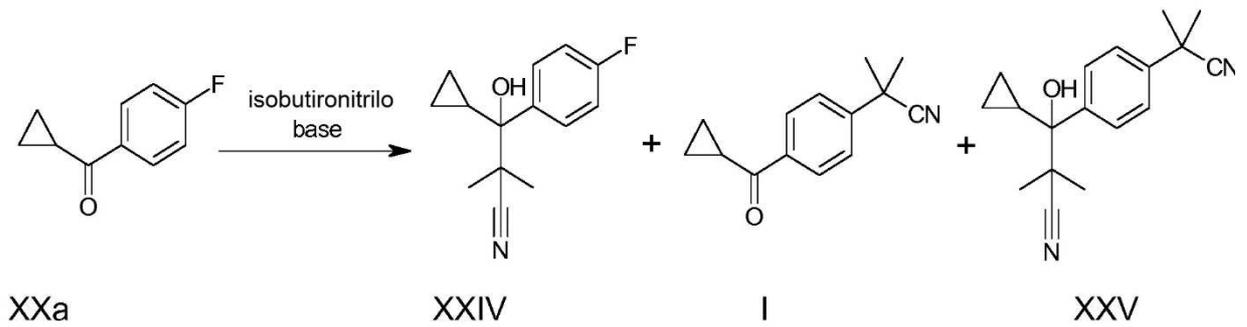
La única base usada con éxito fue KHMDS. Otras bases tales como NaHMDS, LiHMDS dieron rendimientos deficientes o ninguna conversión (CS_2CO_3 , $KOtBu$, LDA). Por supuesto, KHMDS parece ser la base preferida y estas condiciones de reacción son ampliamente usadas en la literatura (*J. Org. Chem.* 2013, 78, 1222 y la referencias citadas en la misma).

15 Sin embargo, una correspondiente conversión de los compuestos de fórmula XXII que contienen un sustituyente éster, cetona o aldehído en $R4$ no se describe en la literatura. Esto es consistente con el conocimiento de que la adición del grupo carbonilo en dichos sustituyentes es más fácil que el desplazamiento del fluoruro en una sustitución nucleófila aromática dando como resultado más productos secundarios.

20 Por ejemplo, la adición de un nitrilo-carbanión al grupo carbonilo es conocida y se describe, por ejemplo, en la Patente Estadounidense USP 5,059,615 (Bayer AG, ejemplo 19), en donde la adición-1,2 del anión ciclopropilnitrilo al carbonilo en la *N*-metoxi-*N*-metil-amida del *p*-fluorobenzoato tuvo lugar en vez de desplazamiento de fluoruro. En otro ejemplo, explicado por Kauffmann *et al.* (*Chem. Ber.* 1992, 125, 899 y 907), se añadieron diferentes nitrilos secundarios α -metalados ($M = Li, Fe, Ti, Cr, Co, Cu$) a diferentes aldehídos y cetonas y alcoholes secundarios y terciarios fueron los productos. En otro ejemplo, descrito en la Solicitud de Patente Estadounidense publicada US2012/0035122 (páginas 29-31), una función aldehído aromática para a un fluoruro tuvo que enmascararse como dietilacetal (reacción de 40 con 41 usando KHMDS), para permitir la sustitución nucleófila aromática del fluoruro en vez de la adición al carbonilo.

30 Por consiguiente, la técnica anterior sugiere que la adición de isobutironitrilo a ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona de fórmula XXa tendría lugar por reacción con el grupo carbonilo y no por la sustitución nucleófila aromática mostrada en el esquema 7.

En consonancia con estas expectativas, se encontró que la adición de anión isobutironitrilo, preparado a partir de LiHMDS e isobutironitrilo, a un compuesto de fórmula XXa dio solamente el producto de adición esperado de fórmula XXIV como se muestra en el esquema 9 y no uno de los otros dos compuestos de fórmula I y XXV (confirmado en el ejemplo 2 de referencia en la presente memoria a continuación).

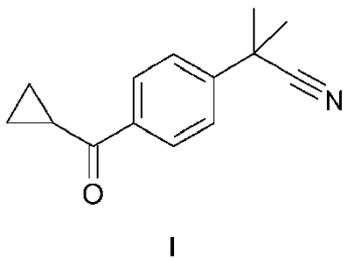


Esquema 9

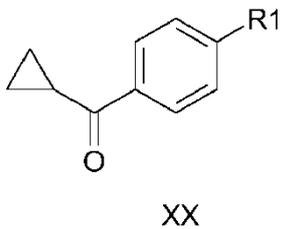
Descripción detallada de la invención

A pesar de todos los hallazgos negativos en la técnica se ha encontrado que la conversión de un compuesto de fórmula XX en el compuesto de fórmula I puede conseguirse por el procedimiento de la presente invención.

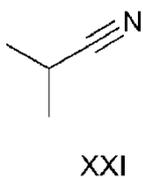
- 5 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XX

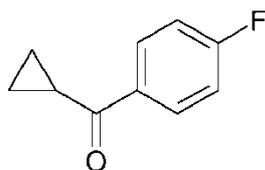


- 10 en donde R1 es flúor o cloro,
con isobutironitrilo de fórmula XXI



en presencia de una base adecuada.

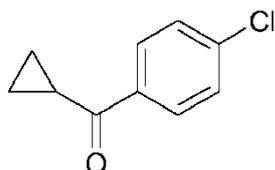
Ciclopil-(4-fluorofenil)metanona [CAS número 772-31-6] de fórmula XXa



XXa

puede prepararse a partir de fluorobenceno [CAS número 462-06-6] en una síntesis en 2 etapas, como describen Hannack *et al.* (*Chem. Ber.* 1963, 96, 2532-36) o Schliemann *et al.* (*Pharmazie* 1980, 35, 140).

Ciclopropil-(4-clorofenil)metanona [CAS número 6640-25-1] de fórmula XXb



XXb

5 puede prepararse a partir de clorobenceno [CAS número 108-90-7] en una síntesis en 2 etapas, como se describe en la literatura (Schliemann *et al.*, *Pharmazie* 1980, 35, 140). Esto es similar a la transformación del compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula V mostrado en el esquema 1. El isobutironitrilo (CAS número 78-82-0) está comercialmente disponible.

10 En una realización del procedimiento de la presente invención R1 es flúor. En otra realización del procedimiento de la presente invención R1 es cloro. Aunque es conocido que las reacciones de sustitución de compuestos cloroaromáticos y alquilnitrilos requieren compuestos aromáticos altamente activados, tales como sustituyentes en para nitro o uno ciano (véase Makosza *et al.* en *Tetrahedron* 1974, 30, 3723 o Gorman *et al.* en *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 2661), se ha encontrado que en el procedimiento de la presente invención la reacción también funciona para ciclopropil-(4-clorofenil)metanona.

15 En una realización del procedimiento de la presente invención la base es hexametildisilazano de potasio (KHMDs), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS) o amida sódica.

20 En una realización, la base se usa en una cantidad de 1 equivalente o más, es decir, un exceso. El exceso no está limitado, pero para fines prácticos está en el intervalo de 1 a 10 equivalentes. En otra realización está en el intervalo de 1 a 5 equivalentes. En una realización más está en el intervalo de 1 a 2 equivalentes. A menos que se especifique de otro modo en la presente memoria, el término «equivalente» se refiere a equivalentes-mol.

25 En una realización, el isobutironitrilo puede añadirse en una cantidad de 1 equivalente o más, es decir, un exceso. El exceso del nitrilo no está limitado, pero para fines prácticos está en el intervalo de 1 a 10 equivalentes. En otra realización está en el intervalo de 1 a 5 equivalentes. En una realización más está en el intervalo de 2 a 4 equivalentes.

30 La reacción del compuesto de fórmula XX con la base y el isobutironitrilo puede tener lugar sin ningún disolvente adicional o en un disolvente aprótico tal como xileno, benceno, tolueno, THF y otros éteres como MTBE o dimetoxietano (DME), pero sin limitarse a estos. Se prefiere tolueno o xileno. La base puede añadirse como tal o, cuando se desee desde un punto de vista práctico, en un disolvente. Incluso puede usarse el propio isobutironitrilo como disolvente. La cantidad de disolvente es normalmente de 0,5 l a 6 l por kilo del compuesto de fórmula XX. La temperatura usada varía de 0 °C a 100 °C dependiendo del punto de congelación y el punto de ebullición del disolvente y sus mezclas, preferiblemente a una temperatura de 20 °C a 60 °C.

35 En una realización del procedimiento de la presente invención se usa KHMDs como base. Si se usaba KHMDs, se formaba el producto deseado de fórmula I como el producto principal entre el producto secundario de fórmula XXV resultante de la adición concomitante al carbonilo (véase el ejemplo 3). Se obtuvo un rendimiento del 80 % del compuesto de fórmula I a temperaturas entre 30 °C y 60 °C, 4 equivalentes del nitrilo y 1,5-2 equivalentes de KHMDs.

40 En otra realización del procedimiento de la presente invención se usa NaHMDS como base. Las disoluciones comerciales de NaHMDS solo están disponibles en concentraciones inferiores (típicamente 0,6 M en tolueno, disponible, por ejemplo, de Sigma Aldrich). Sin embargo, se prefiere una concentración superior para aplicación a escala industrial. Se prepara NaHMDS a partir de sodio y hexametildisilazano a alta temperatura y presión con tiempos de reacción largos (215 °C, 0,6 MPa (6 bar), 16-24 h) como se describe en la Patente Estadounidense USP 5,420,322. También se describen otras bases como hidruro de sodio, pero de nuevo se requieren tiempos de

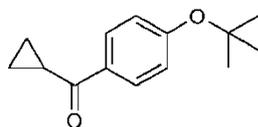
reacción largos (16 h), incluso en presencia de activadores como NaOtBu como se describe en *J. of Organometallic Chem.* 2010, 695, 2814.

5 Sin embargo, las disoluciones de NaHMDS más concentradas en tolueno o xileno hasta 2 M pueden prepararse por un procedimiento nuevo en un tiempo breve. Así, en una realización del procedimiento de la presente invención, el compuesto de la fórmula I se prepara según el esquema 7, en donde se prepara NaHMDS a partir de sodio y un compuesto aromático de cloro apropiado, tal como, clorobenceno o 2- o 4-clorotolueno, sin limitarse a estos, y hexametildisilazano en un disolvente adecuado.

10 Los disolventes que pueden usarse para preparar disoluciones de NaHMDS más concentradas son disolventes apróticos tales como xileno, benceno, tolueno, THF y otros éteres como MTBE, pero sin limitarse a estos. El más preferido es xileno. La cantidad de disolvente que puede usarse varía de 2 l a 6 l, preferiblemente 3 l, por kilo de hexametildisilazano para obtener una alta concentración. La temperatura usada varía de 0 °C a 140 °C dependiendo del punto de congelación y el punto de ebullición del disolvente y sus mezclas, preferiblemente se usa una temperatura de 100 °C a 120 °C. Para preparar la disolución de NaHMDS se usa un equivalente o un ligero exceso del compuesto aromático de cloro, un equivalente o un ligero exceso de HMDS y dos equivalentes de sodio. La reacción es rápida y cuantitativa a temperaturas elevadas así que la concentración de NaHMDS, debido a la estequiometría de la reacción, es la mitad de la concentración inicial de sodio. El tiempo de reacción varía de minutos a varias horas, dependiendo de la naturaleza del compuesto aromático de cloro y las condiciones de reacción, como disolvente y temperatura.

20 La disolución de NaHMDS más concentrada puede usarse directamente en el procedimiento de la presente invención. Así, por ejemplo, se añade sucesivamente isobutironitrilo (XXI) y ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona XXa a la disolución de NaHMDS a 35 °C y se calienta la mezcla entre 50 °C y 80 °C durante 2-4 h. Se obtuvieron buenos resultados (aproximadamente un 66 %) con 1,5 eq. de NaHMDS, 2 equivalentes de isobutironitrilo y 1 equivalente de compuesto XXa a 55 °C durante 3 h.

25 Además de bases tales como hexametildisilazano de potasio (KHMDS) o hexametildisilazano de sodio (NaHMDS) pueden usarse más bases, especialmente si son más convenientes. Como la base apropiada tiene que ser suficientemente fuerte para desprotonar el isobutironitrilo y permitir la sustitución nucleófila aromática, una reacción secundaria probable es el ataque directo de la base en una sustitución nucleófila aromática. Se espera que esta reacción sea dominante para bases estéricamente menos exigentes. Sin embargo, incluso el terc-butóxido de potasio estéricamente impedido conduce a orientar a sustitución nucleófila aromática y se identificaron cantidades significativas (hasta un 60 %) del producto secundario de fórmula XXVI como resultado del desplazamiento de fluoruro en el compuesto de fórmula XX por el grupo terc-butoxi.



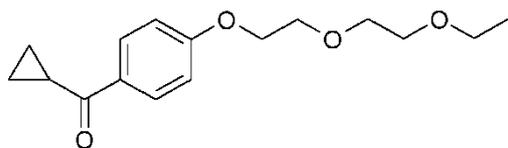
XXVI

35 Aunque se espera que esto oriente fácilmente a sustitución nucleófila aromática con bases estéricamente menos impedidas, se ha encontrado inesperadamente que puede usarse amida de sodio para conseguir la conversión deseada. La amida de sodio tiene la ventaja de ser una materia prima disponible a granel y su uso evita algunos de los problemas asociados a bases a base de hexametildisilazano.

Así, en una realización más del procedimiento de la presente invención se prepara el compuesto de la fórmula I, en donde se usa amida de sodio como base en la preparación del compuesto de fórmula I.

40 En la reacción puede usarse cada uno de los componentes con un equivalente o en exceso, por ejemplo, de 1,0 a 2,0 equivalentes de NaNH₂ y de 1,5 a 5,0 equivalentes de isobutironitrilo relativo a compuesto de fórmula (XX).

45 Con amida de sodio la formación del compuesto de fórmula I transcurre sin la formación de productos secundarios principales. Sin embargo, la conversión del compuesto de fórmula XX se detiene a aproximadamente el 50 %. Se sabe que la cinética de las reacciones que emplean amida de sodio, tales como la eliminación de HX (X = Br, Cl) de dibromociclohexano o compuestos aromáticos bromados sustituidos con alquilo o metoxi, puede mejorarse usando las denominadas «bases complejas», descrito por P. Caubere en *Chem. Rev.* 1993, 93, 2317 o en *Synt. Comm.* 1989, 19, 3323). Estas bases complejas se preparan a partir de amida de sodio/terc-butanol o amida de sodio/dietilenglicol monoetil éter con una relación 2 : 1 en disolventes apróticos polares tales como tetrahidrofurano (THF) o dimetoxietano (DME). Sin embargo, la utilización de las bases complejas derivadas de alcoholes como se describe por Caubere no dieron resultados satisfactorios en la presente reacción. No se observó la sustitución nucleófila aromática deseada para preparar el producto I con terc-butanol como activador y solo se observaron productos secundarios, tales como el compuesto de fórmula XXVI (2 %). Solo se formó un 10 % del producto I con la base compleja NaNH₂/dietilenglicol monoetil éter y se observó más de un 50 % del correspondiente éter no deseado de fórmula XXVII.



XXVII

5 Sin embargo, se ha encontrado que el rendimiento global de la reacción de sustitución puede aumentarse más por supuesto, en general, añadiendo un reactivo que active y acelere la reacción. Por consiguiente, en una realización más del procedimiento de la presente invención se prepara el compuesto de fórmula I, en donde se añade un compuesto que comprende al menos 3 unidades $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R7})-\text{O}-$, en donde R7 es H o CH_3 , a la mezcla de reacción que comprende la metanona XX, el isobutironitrilo y la base. Siendo R7 H o CH_3 en una unidad es independiente de R7 en cualquier otra unidad. En una realización, R7 es H, es decir, todos los R7 son H. En otra realización, R7 es CH_3 . Tal compuesto que contiene estas unidades se refiere de ahora en adelante como un «poliéter». Las unidades en dicho poliéter pueden estar consecutivas, es decir, en una fila, tal como en un polietilenglicol, o pueden estar parcialmente separadas, tal como en un éter aza corona o en compuestos de tipo dendrímero.

10 Se ha encontrado inesperadamente que pueden añadirse diversos tipos de dichos poliéteres y dan como resultado una conversión completa del compuesto de fórmula XXa para dar compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 7 con un rendimiento mayor que con la base sola. En una realización, se añade un poliéter que comprende al menos 4 unidades. En una realización más, se añade un poliéter que comprende al menos 5 unidades. En una realización más, dichas unidades se conectan entre sí en una cadena. El aditivo de poliéter puede ser cualquier compuesto que comprenda las unidades a base de oxietileno o propileno mencionadas. Dichos poliéteres son conocidos para un experto en la materia. Se describen además ejemplos de diversas realizaciones de tales compuestos a continuación y en los ejemplos con más detalle sin limitación a ellos.

15 En una realización del procedimiento de la presente invención el compuesto añadido que contiene las unidades anteriormente mencionadas de $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R7})-\text{O}-$ es un polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG) de la fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R7})-\text{O})_n\text{H}$, en donde R7 es H o CH_3 , o una mezcla de los mismos, que están sustituidas o no en uno o en ambos extremos. El número de unidades se define por n.

20 Una mezcla significa que los PEG y los PPG se sintetizan por separado y se mezclan entre sí para formar una mezcla o que en la síntesis del propio polímero la polimerización se hace de manera que una molécula de polímero contenga PEG así como unidades PPG. Estas clases de moléculas se denominan copolímeros.

25 El número (n) de unidades en dicho poliéter, esp. en el PEG y el PPG, no está limitado y puede oscilar de 3 a 200 000 unidades y el límite superior solo depende de la estructura y la disponibilidad del correspondiente poliéter. La cantidad del poliéter puede variar por un amplio intervalo. Puede usarse en cantidades estequiométricas respecto al compuesto de fórmula XX. Sin embargo, se ha encontrado inesperadamente que para el procedimiento de la presente invención la cantidad del poliéter añadida puede ser menor que la estequiométrica en un nivel molar.

30 Debido a los diversos pesos moleculares de los compuestos que contienen la unidad anteriormente mencionada de $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R7})-\text{O}-$, que puede variar desde varios cientos a varios millones en polímeros grandes, se usan equivalentes en masa en vez de equivalentes en moles en lo que sigue para una descripción y comparación más fáciles.

35 En una realización del procedimiento de la presente invención, el compuesto de poliéter se añade en el intervalo de 0,02 a 0,50 equivalentes-masa respecto al compuesto de fórmula XX dependiendo de la estructura del poliéter. En una realización más se añade el poliéter en el intervalo de 0,02 a 0,30 equivalentes-masa. En otra realización más se añade el poliéter en el intervalo de 0,02 a 0,2 equivalentes-masa.

40 En una realización particular del procedimiento de la presente invención, se prepara el compuesto de fórmula I, en donde un compuesto de fórmula XXVIII



en donde

n varía de 3 a 200 000,

45 R6 y R8 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C18), alquenilo (C3-C18), fenilo, $-\text{CH}_2$ -fenilo, 2-aminopropilo, 3-sulfopropilo, glicidilo o $\text{C}(=\text{O})\text{R9}$,

R7 es, independientemente de cada unidad, H o CH_3 , y

R9 es alquilo (C1-C17), alquenilo (C2-C17) o fenilo,

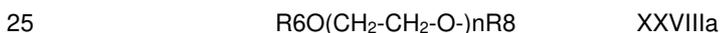
en donde el fenilo está sustituido o no por uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-C12) y halógeno,

se añade a la mezcla de reacción que comprende la metanona XX, el isobutironitrilo y la base.

5 La siguiente observación general se aplica a todos los polímeros definidos adicionalmente a continuación. Todos estos son polímeros que tienen las unidades mencionadas en fila y el número n mencionado de las unidades de $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R7})\text{O})-$ en el material usado describe el valor promedio que indica la porción más grande de dichas moléculas en la mezcla, mezcla que también contiene moléculas con más o menos unidades en cantidades inferiores. Esto es debido al procedimiento de síntesis y al procedimiento de purificación. La correspondiente distribución de las diversas moléculas en un cierto poliéter se especifica en la hoja de datos de los proveedores o puede determinarse por varios métodos analíticos tales como espectroscopía de masas. El número n y el correspondiente peso molecular del polímero se aplica igualmente y el n y los valores de peso molecular pueden usarse indistintamente.

15 Una descripción alternativa de la unidad anterior en dicho poliéter, que también puede verse en las descripciones del producto es que la unidad incl., el resto del polímero se gira alrededor de 180° dando como resultado $\text{R8}(\text{O}-\text{CH}(\text{R7})-\text{CH}_2)_n\text{OR6}$. Incluso a veces se desplazan los paréntesis una posición y la unidad se parece a $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R7}))_n\text{O}-$. Además, se han asignado diferentes sustituyentes a los extremos del polímero (R6 y R8). Esto es solo para describir mejor la situación en una molécula, si los extremos están sustituidos de manera diferente, aunque en la práctica los productos se identifican normalmente si se intercambian los dos sustituyentes y si el polímero se diseña opcionalmente de manera diferente como se explicó anteriormente. Por lo tanto, la situación correspondiente, en donde se intercambian los sustituyentes, se incluye también por esta definición. Por ejemplo, si R6 es H y R8 es metilo, la correspondiente definición, en donde R6 es metilo y R8 es H, está incluida también.

20 Como se definió anteriormente en un compuesto de fórmula XXVIII R7 en una unidad es independiente de R7 en otra unidad y, así, puede ser igual o diferente en la siguiente unidad de oxietileno a continuación. En una realización del mismo, R7 es H que da como resultado un compuesto de la fórmula

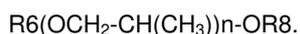


que puede considerarse como derivado de polietilenglicol (PEG).

En otra realización del compuesto de fórmula XXVIII R7 es CH_3 . Esto da como resultado un compuesto de la fórmula



30 que puede considerarse como derivado de polipropilenglicol (PPG). A veces, dicho polipropilenglicol se diseña como sigue por desplazamiento de los paréntesis



Sin embargo, esto no cambia la estructura global del compuesto siempre que los sustituyentes en R6 y R8 sean idénticos.

35 R6 y R8 en un compuesto de fórmula XXVIII pueden ser iguales o diferentes, tal como, por ejemplo, siendo R6 COR9 y siendo R8 un grupo alquilo. El alquilo en R6 y R8 puede tener el mismo significado o diferente, es decir, la longitud de los grupos alquilo puede ser diferente en cada extremo.

En una realización, R6 y R8 en la fórmula XXVIII son, independientemente entre sí, H; alquilo (C1-C18), tal como metilo (Me), etilo (Et), butilo (Bu), dodecilo u octadecilo; alqueno (C3-C18), tal como alilo o (Z)-9-octadecenilo; glicidilo; fenilo; 2-aminopropilo o COR9.

40 En una realización, R6 y R8 en la fórmula XXVIII son, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C18), alqueno (C3-C18), 2-aminopropilo o COR9. En una realización más, R6 y R8 son, independientemente entre sí, H o alquilo (C1-C18), alqueno (C3-C18) o 2-aminopropilo. En una realización más, R6 y R8 son, independientemente entre sí, H o alquilo (C1-C18) o alqueno (C3-C18). En una realización más, R6 y R8 son, independientemente entre sí, H o alquilo (C1-C12). En una realización más, R6 y R8 son, independientemente entre sí, H o alquilo (C1-C6). En una realización más, R6 y R8 son, independientemente entre sí, H o metilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII, R8 es H y R6 es como se define en las diversas realizaciones en los párrafos anteriores, pero no H. Como ejemplo, dicho R8 es H y R6 es alquilo (C1-C18) o alqueno (C3-C18).

50 En una realización más del compuesto de fórmula XXVIII tanto R6 como R8 son, independientemente entre sí, como se definió en las diversas realizaciones en los párrafos anteriores, pero no son H. En una realización, tanto R6 como R8 son alquilo (C1-C18).

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII, R6 y R8 son H.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII R9 es alquilo (C1-C17), vinilo, 2-propenilo, heptadec-8-enilo o fenilo, en donde el fenilo está sustituido o no por uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-C12) y halógeno.

5 En una realización más de R6, R8 o R9 el fenilo está sustituido por uno o dos grupos alquilo (C1-C12), preferiblemente por uno. En una realización más, el fenilo no está sustituido.

No hay límite en la longitud máxima del PEG o el PPG para llevar a cabo la propia reacción y puede usarse el más voluminoso en la reacción. Una limitación puede estar solo en el uso práctico de tales compuestos, especialmente el tratamiento final al final de la reacción, debido al carácter emulsionante de dichas moléculas o la disponibilidad sintética.

10 En una realización particular de un compuesto de fórmula XXVIII $n = 4-200\ 000$. Esto corresponde en el caso de un compuesto a base de PEG a un polietilenglicol con un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a 8 000 000. En una realización se usa un PEG o PPG, en donde n varía de 5 a 5000. En otra realización, n varía de 5 a 1000. En una realización más, n varía de 5 a 100.

15 Como se mencionó anteriormente, R7 está, independientemente entre sí, en las diversas unidades H o CH₃. Así, esto puede dar como resultado un compuesto en donde todos los R7 son H o todos los R7 son CH₃ como se describió anteriormente. Sin embargo, en una realización más del compuesto de fórmula XXVIII en una o más de las n unidades oxietileno, R7 es H y en uno o más R7 es CH₃. Esto corresponde a un poliéter que contiene unidades oxipolietileno, así como unidades oxipolipropileno. Dicho polímero, en donde, por ejemplo, una o más unidades consecutivas, en donde R7 es H, van seguidas por un número de unidades consecutivas, en donde R es CH₃, se denomina un copolímero de bloque. Por consiguiente, como ejemplo, puede usarse un copolímero dibloque PEG-PPG o un copolímero tribloque PEG-PPG-PEG o cualquier otra combinación.

20 Las realizaciones anteriores y realizaciones adicionales de un compuesto de fórmula XXVIII se describen además a continuación.

25 En una realización, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde en el compuesto de fórmula XXVIII R7 es H. En este caso, se usa un compuesto a base de polietilenglicol. En esta realización, R7 es H y R6 y R8 son H en el compuesto de fórmula XXVIII. Esto corresponde a un polietilenglicol (PEG) de fórmula XXXI

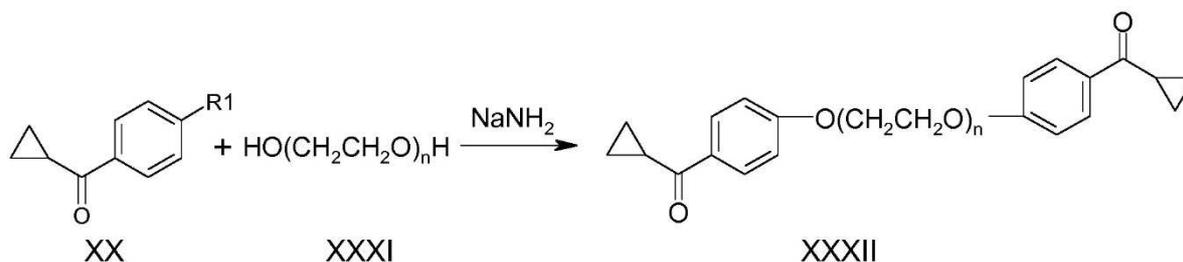


30 En una realización particular del mismo, el valor promedio de $n = 3-200\ 000$. Esto corresponde a un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a 8 000 000. Sin embargo, no hay límite en la longitud máxima del PEG y puede usarse cualquier tamaño para la reacción. Sin embargo, para fines prácticos, especialmente el tratamiento final a la terminación de la reacción, el tamaño del PEG útil está limitado. En una realización, se usa un PEG en donde n varía de 5 a 5000. En otra realización, n varía de 10 a 1000. En una realización n , y el correspondiente PEG, es 11 (PEG 500), 20 (PEG 1000), 35 (PEG 1500), 45 (PEG 2000), 70 (PEG 3000), 75 (PEG 3350), 80 (PEG 3500), 90 (PEG 4000), 450 (PEG 20 000), 23000 (PEG 1 000 000) o 200 000 (PEG 8 000 000). En otra realización, el PEG está en el intervalo de un n promedio de 20-90 (peso molecular 1000-4000). En una realización más, n es 35-90 (PEG 1500-4000).

35 Se ha encontrado que pueden usarse diferentes PEG de fórmula XXXI en cantidades no estequiométricas (catalíticas) en el procedimiento de la presente invención. Típicamente, puede usarse de 0,02 a 0,2 equivalentes-masa de PEG con respecto al compuesto de fórmula XX, dependiendo del peso molecular del PEG. Por ejemplo, se requirieron por ejemplo 0,075-0,15 equivalentes-masa de PEG1000 (con $n \sim 20$) [25322-68-3] para la conversión completa de un compuesto de fórmula XXa como se muestra en el esquema 7.

40 En esta realización, el análisis de la mezcla de reacción reveló que se hace reaccionar primero PEG con el compuesto de fórmula XX como se muestra en el esquema 10 y se prepara un compuesto de diaril-PEG de fórmula XXXII *in situ* por sustitución nucleófila aromática

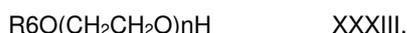
45



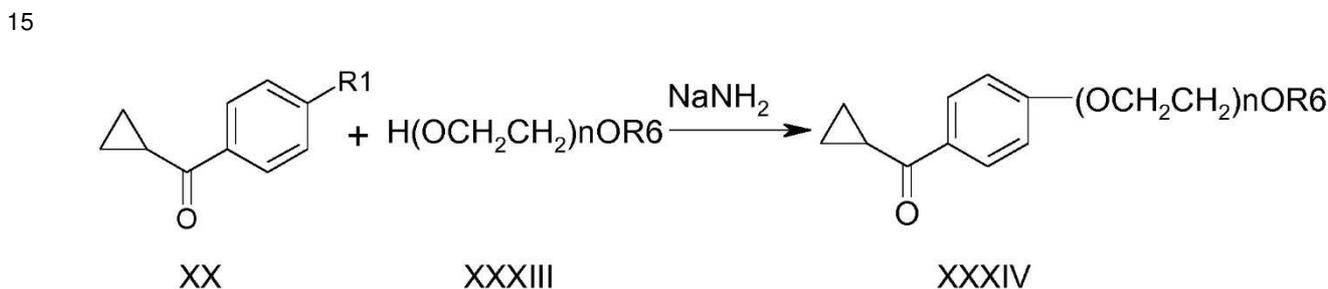
Esquema 10

Después de la conversión de XXXI en un compuesto XXXII, se convierte la cantidad residual de compuesto XX en compuesto I como se muestra en el esquema 7, en donde el producto secundario XXXII acelera la reacción en la sustitución global de XX restante por isobutironitrilo. Por lo tanto, el compuesto XXXI solo se usa en cantidades bajas, especialmente si el número de n es pequeño (n varía de 4 a 7), para minimizar esta reacción secundaria y la formación de producto secundario XXXII. La formación del producto secundario de fórmula XXXII, en donde n es 9 (XXXIIa), se describe en el ejemplo 8.

En una realización más, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde en el compuesto de fórmula XXVIII R7 es H, R8 es H y R6 es como se define en las diversas realizaciones anteriores, pero no H. Esto corresponde a un polietilenglicol monosustituido (PEG) para el que como ejemplo, se muestra un compuesto de fórmula XXXIII



Se hace reaccionar el compuesto de fórmula XXXIII con un compuesto de fórmula XX similar a como se describió para el esquema 10 proporcionando un compuesto para la fórmula XXXIV como se muestra en el esquema 11.



Esquema 11

El peso molecular promedio depende de la naturaleza del grupo R6, pero está típicamente en el mismo intervalo que para el PEG no sustituido descrito anteriormente. Especialmente para las moléculas largas de PEG el R6 no añade mucho al peso molecular global. En una realización, puede usarse PEG monosustituido de fórmula XXXIII, en donde el peso molecular varía de 300 a 5000 dependiendo de la naturaleza de R6. Esos están comercialmente disponibles (por ejemplo, Sigma Aldrich). Por ejemplo, con 0,15 equivalentes-masa de polietilenglicol (n es 20) y sustituido con R6 = C18H35 (MM 1150, CAS: 9004-98-2, Brij® O20) se obtuvo el compuesto de fórmula I con un rendimiento del 81 % según el esquema 7 (ejemplo 17q en la presente memoria a continuación).

En una realización más, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde en el compuesto de fórmula XXVIII R7 es H y R6 y R8 son, independientemente entre sí, como se define en las diversas realizaciones de R6 y R8 anteriormente, pero no son H. Dicho compuesto se denomina PEG disustituido y corresponde a un compuesto de la fórmula



Ejemplos de compuestos que muestran la amplia variedad de sustituyentes son PEG sustituido por R8 acrilato y R6 es fenilo (CAS 56641-05-5, MM 324) o PEG en donde el sustituyente R6 es para-nonilfenilo y R8 es 3-sulfopropilo (CAS: 119438-10-7, n ~ 20)

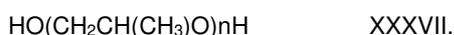
En una realización particular de un compuesto de fórmula XXVI, R7 es H y R6 y R8 son metilo. En una realización, n = 10-44 que corresponde a un peso molecular de aproximadamente 500 a 2000, respectivamente. En otra

realización n varía de $n = 10$ (peso molecular aproximadamente 500) a $n \sim 20$ (peso molecular aproximadamente 1000).

Los diversos PEG sustituidos de fórmula XXXIII y XXXVI pueden usarse como se describió anteriormente para PEG en pequeñas cantidades como activador en el procedimiento de la presente invención. Típicamente, se añaden 0,02-0,3 equivalentes-masa de PEG monosustituido, dependiendo del peso molecular del PEG para catalizar la reacción según el esquema 7. Se añade un PEG disustituido, especialmente uno dialquilado, en un intervalo de 0,02 a 0,50 equivalentes-masa con respecto al compuesto de fórmula XX dependiendo del peso molecular del PEG. Por ejemplo, añadir 0,1 equivalentes-masa de dimetil-PEG500 [CAS número 24991-55-7] con respecto al compuesto de fórmula XX proporciona una conversión completa de un compuesto de fórmula XXa en un compuesto de fórmula I según el esquema 7.

En una realización más del procedimiento de la presente invención, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde en un compuesto de fórmula XXVIII R7 es CH₃, R6 es H y R8 es H.

Esto corresponde a un polipropilenglicol (PPG) de fórmula XXXIII

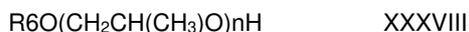


El número de n y, así, el peso molecular, puede variar por un amplio intervalo como se describe para los compuestos de PEG anteriormente.

Pueden usarse diferentes PPG de fórmula XXXVII como se describió anteriormente para PEG como activadores en el procedimiento de la presente invención. Los PPG que pueden usarse tienen un peso molecular que varía de 250-8000 con $n = 4-140$ y están comercialmente disponibles (Sigma Aldrich). El PPG se añade en un intervalo de 0,02 a 0,20 equivalentes-masa con respecto al compuesto de fórmula XX dependiendo del peso molecular del PPG.

En una realización más del procedimiento de la presente invención, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde en un compuesto de fórmula XXVIII R7 es CH₃, R8 es H y R6 es como se define en las diversas realizaciones anteriores.

Esto corresponde a un polipropilenglicol monosustituido (PPG) de fórmula XXXVIII



El número de n y, así, el peso molecular, puede variar por un amplio intervalo como se describe para el PEG o compuestos de PEG monosustituidos anteriores.

Pueden usarse diferentes PPG monosustituidos de fórmula XXXVIII como se describió anteriormente para PEG monosustituidos de fórmula XXXIII. Los PPG monosustituidos de fórmula XXXVIII que pueden usarse tienen un peso molecular que varía de 300 a 5000 dependiendo de la naturaleza de R6 y están comercialmente disponibles (por ejemplo, Sigma Aldrich). En una realización, n varía de 4 a 100 y R6 es alquilo (C1-C4), por ejemplo, en una realización de la misma, puede usarse PPG-monobutil éter 2500 (R6 es C₄H₉, $n \sim 40$, CAS: 9003-13-8) (véase el ejemplo 17j).

En una realización más, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde en un compuesto de fórmula XXVIII R7 es CH₃ y R6 y R8 son, independientemente entre sí, como se define en las diversas realizaciones anteriores, pero no son H. Esto corresponde a un polipropilenglicol disustituido de fórmula XXIX



En una realización, R6 o R8 en la fórmula XXXIX es alquilo (C1-C6) tal como metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), butilo (Bu) o hexilo (Hex), alilo (Al), bencilo (Bn), glicidilo o es un grupo éster C(O)R9. En una parte especial de esta realización, R6 y R8 en los compuestos de fórmula XXXIX no son iguales, tal como un éster y un grupo alquilo, pero sin limitarse a estos. En una realización, R6 y R8 son metilo o etilo. En una realización más, R6 y R8 son metilo.

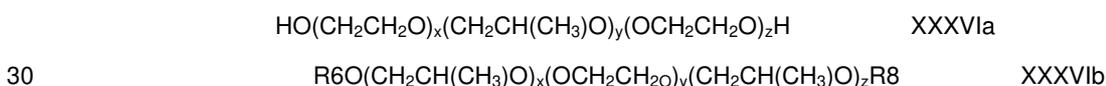
En una realización se usa un PPG disustituido de fórmula XXXIX en donde R6 y R8 son metilo y $n = 4-30$ que corresponde a un peso molecular de aproximadamente 300 a 2000, respectivamente. En otra realización, n varía de $n = 4$ (peso molecular aproximadamente 300) a $n \sim 16$ (peso molecular aproximadamente 1000).

Los diversos PEG y PPG descritos anteriormente, así como los copolímeros de los mismos descritos además a continuación, están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Básicamente puede producirse polietilenglicol por la reacción de óxido de etileno con agua, etilenglicol u oligómeros de etilenglicol. La reacción es catalizada por catalizadores ácidos o básicos. Se produce polipropilenglicol similar por polimerización con apertura del anillo de poli(óxido de propileno) partiendo de un alcohol tal como 2-hidroxi-1-propanol. La longitud de la cadena polimérica depende de la relación de los agentes reaccionantes. Usando diferentes agentes reaccionantes durante la polimerización también se pueden preparar copolímeros de PEG y PPG.

Para derivados monosustituídos la polimerización puede empezar, por ejemplo, con un derivado adecuado de R6-OH, tal como por ejemplo un alcohol (C1-C6). Para polímeros disustituídos (tañonados en el extremo) puede usarse un derivado de R8 con un grupo reactivo tal como bromo o cloro como en cloruro de metilo o bromuro de metilo, que permite la sustitución fácil con el grupo hidroxilo. Alternativamente, pueden obtenerse derivados de polietilenglicol dialquilados aplicando un taponamiento terminal en ambos extremos de un polímero de polietilenglicol tal como se describe en *J. of Org. Chem.* 1999, 64, 6870-6873. De manera similar, la preparación de derivados de polipropilenglicol dialquilados por taponamiento terminal del polipropilenglicol la describen Idoux *et al.* (*J. Chem. Eng. Data* 1994, 39, 261-265). Muchos PEG, PPG o copolímeros de los mismos de diversas longitudes y con diferentes sustituyentes en uno o en ambos extremos están comercialmente disponibles de proveedores tales como Sigma Aldrich, Clariant o Dow Chemical.

Los diversos PPG de fórmula XXXVIII y XXXIX pueden usarse como se describió anteriormente para el correspondiente PEG en cantidades catalíticas en el procedimiento de la presente invención. En una realización, se añaden 0,02-0,3 equivalentes-masa de un PPG monosustituído con respecto al compuesto de fórmula XX, dependiendo del peso molecular del PPG en la reacción según el esquema 7. Se añade un PPG disustituído en un intervalo de 0,02 a 0,50 equivalentes-masa dependiendo del peso molecular del PEG.

Es más, el mencionado PEG de fórmula XXVIIIa y el PPG de fórmula XXVIIIb pueden usarse solos o en una mezcla de los mismos. Es más, como se mencionó anteriormente, R7 en un compuesto de fórmula XXVIII puede ser H en una unidad y metilo en otra, que da como resultado una mezcla de tales unidades en el mismo poliéter. Estos poliéteres también pueden estar sustituidos además en los extremos. Por consiguiente, en una realización más del procedimiento de la presente invención se usan mezclas de PEG/PPG como aditivo. También se pueden usar compuestos adecuados que son, por ejemplo, copolímeros tribloque PEG-PPG-PEG de estructura XXXVIa (CAS: 9003-11-6) con un peso molecular promedio de aproximadamente 1000-15 000 (véase el ejemplo 17o) o copolímeros tribloque PPG-PEG-PPG de estructura XXXVIb con R6, R8 = H o capturado mediante un bis-2-aminopropil éter (R6, R8 es 2-aminopropilo, Jeffamine®, CAS: 65605-36-9) con un peso molecular promedio de 500 a 2000 (véase el ejemplo 17p), PEG-ond-PPG [CAS: 9003-11-6, ond: orden no definido] con un peso molecular promedio de aproximadamente 2500-12 000, copolímeros dibloque de PEG y polieteno (PE) (CAS: 251553-55-6) con un peso molecular promedio de aproximadamente 600-2500. Todos los compuestos están comercialmente disponibles (Sigma Aldrich).



con $x = 0-100$, $y = 0-100$, $z = 0-100$.

En una realización más del procedimiento de la presente invención, se añaden mezclas de PEG/PPG monosustituído. Por ejemplo, también puede usarse PEG-ond-PPG-monobutil éter [CAS: 9038-95-3] con un peso molecular promedio de aproximadamente 1000-4000, pero sin limitarse a este. Todos los compuestos están comercialmente disponibles (Sigma Aldrich).

Los diversos PEG/PPG mixtos pueden usarse como se describió anteriormente para el PEG en cantidades catalíticas en el procedimiento de la presente invención. En una realización, se añaden 0,02-0,3 equivalentes-masa de mezclas de PEG/PPG, dependiendo del peso molecular de la mezcla PEG/PPG en la reacción según el esquema 7.

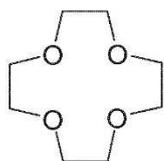
En una realización más, el compuesto de fórmula I se prepara según el procedimiento de la presente invención, en donde se añade un polietilenglicol cíclico (CPG) de fórmula XXXII



en donde

n es 4-8, uno o más grupos CH₂-CH₂, preferiblemente uno o dos, pueden reemplazarse por fenilo o ciclohexilo.

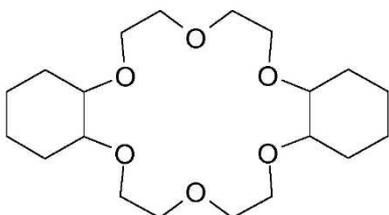
Dichos polietilenglicoles cíclicos (CPG) de fórmula XXXII se conocen como éteres corona y también pueden usarse de la misma manera y en las cantidades bajas que se describen para PEG anteriormente. Un ejemplo es 12-corona-4 (véase el ejemplo 17e)



12-corona-4

Como se indica, puede usarse CPG en donde una o más unidades PEG, preferiblemente una o dos, se reemplazan por otro diol como 1,2-bencenodiol o 1,2-ciclohexanodiol, como se muestra.

5 Con 1,2-ciclohexanodiol dichos CPG se denominan dicitlohexano-corona éteres y uno con dos 1,2- ciclohexanodiolos es, por ejemplo,

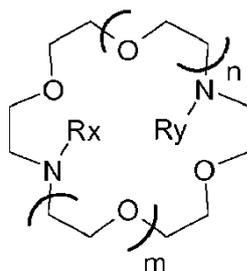


Dicitlohexano-18-corona-6

(CAS: 16069-36-6, puede adquirirse de VWR o Sigma Aldrich, véase el ejemplo 17g).

10 En una realización, se usa un CPG en donde no se reemplaza el grupo CH₂-CH₂. En una realización más, el éter corona se selecciona del grupo de 12-corona-4, 15-corona-5, 18-corona-6, dicitlohexano-18-corona-6 y dibenzo-18-corona-6.

15 En otra realización, el CPG de fórmula XXXXII puede usarse en el procedimiento de la presente invención donde se reemplaza uno o más átomos de oxígeno, preferiblemente 1 o 2, por un átomo de nitrógeno, átomos de nitrógeno que pueden ser sustituidos además o pueden estar conectados los dos mediante una cadena de poliéter adicional. En una realización, se reemplazan 2 átomos de oxígeno. En una realización del mismo, se añade un compuesto que tiene la fórmula general



XXXXIII

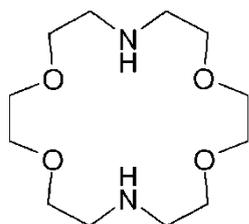
en donde

n es 0, 1 o 2, m es 0, 1, 2

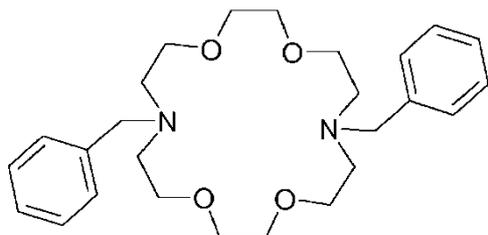
Rx y Ry son, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C8) o bencilo o

20 Rx y Ry juntos son -(CH₂CH₂-O)_z-CH₂CH₂- con z = 1, 2,

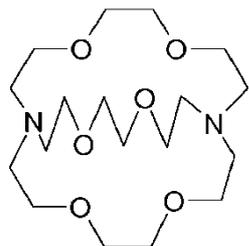
Dichos compuestos se denominan éteres aza-corona. En una realización de un compuesto de fórmula XXXXIII, Rx y Ry son, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C8) o bencilo. Ejemplos de dichos éteres son, por ejemplo, 4,13-diaza-18-corona-6 (CAS: 23978-55-4), pero sin limitarse a este.



Uno o más de los átomos de nitrógeno en los éteres aza-corona pueden sustituirse con un grupo bencilo, tal como en 1,10-dibencil-1,10-diaza-18-corona-6 (CAS: 69703-25-9, véase el ejemplo 17h).

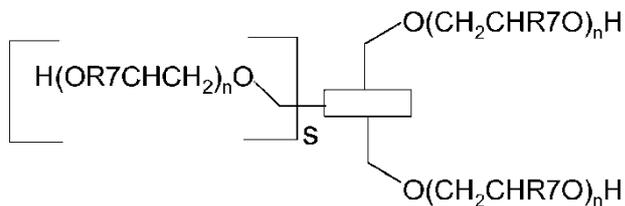


- 5 En la otra realización de un compuesto de fórmula XXXXIII, Rx y Ry juntos son $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_z\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ con $z = 1, 2$, en este caso se conectan dos N mediante un ligador de polietilenglicol, dando como resultado, por ejemplo, criptandos, tales como un criptando [2.2.2] (CAS: 23978-09-8), pero sin limitarse a este, con la fórmula XXXXIV a continuación (véase el ejemplo 17i).



XXXXIV

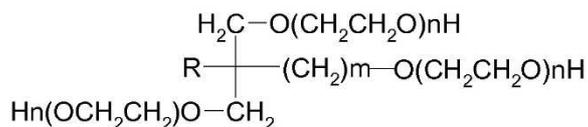
- 10 Los éteres corona o éteres corona aza-corona están todos comercialmente disponibles, por ejemplo, de Sigma Aldrich o de VWR o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. En una realización más, las unidades $-\text{CH}_2\text{-CH(R7)-O}-$ están contenidas en un compuesto dendrimérico que consiste en un núcleo y que tiene varias ramificaciones que contienen las unidades $-\text{CH}_2\text{-CH(R7)-O}-$. Dichos compuestos dendriméricos pueden basarse en óxido de etileno, óxido de propileno o ambos (véanse copolímeros de bloque anteriormente). En una realización del mismo, se añade un compuesto de fórmula XXXXVI



XXXXVI

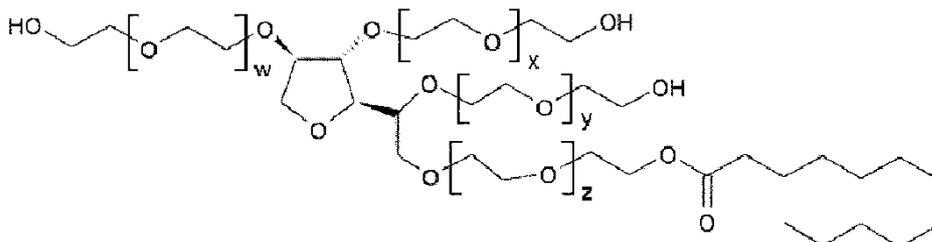
- que consiste en un núcleo que tiene unidades $\text{O}(\text{CH}_2\text{-CH(R7)-O})_n\text{H}$ unidas, en donde s varía de 1 a 5 (de 3 a 8 ramificaciones), preferiblemente de 1 a 3 (de 3 a 5 ramificaciones), n varía de 3 a 20, partiendo del núcleo, a la mezcla de reacción. Los núcleos que pueden usarse son polioles tales como glicerol, trimetilolpropano, pentaeritritol o sorbitán, pero sin limitarse a estos.

- 20 Las estructuras dendriméricas derivadas de polietilenglicol con $\text{R7} = \text{H}$ que pueden usarse, por ejemplo, son etoxilato de glicerol 1000 (CAS: 31694-55-0, fórmula XXXXVII con $\text{R} = \text{H}$, $m = 0$, $n = 6-7$, véase el ejemplo 17r en la presente memoria a continuación) o etoxilato de trimetilolpropano (CAS: 50586-59-9, fórmula XXXXVII con $\text{R} = \text{Et}$, $m = 1$, $n = 3-7$)



Fórmula XXXXVII

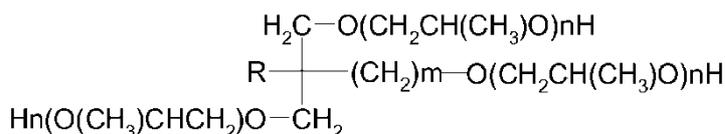
Como dendrímero adicional el monolaurato de polioxi-etileno-sorbitán, CAS: 9005-64-5) con un peso molecular promedio de aproximadamente 200-1000, por ejemplo, polisorbato 20 (con $w + x + y + z \sim 16$, ejemplo 17s en la presente memoria a continuación) puede usarse como aditivo.



XXXXVIII

5

Las estructuras dendríméricas derivadas de polipropilenglicol con $R_7 = \text{CH}_3$ que pueden usarse son, por ejemplo, glicerol-propoxilato 1500 (CAS: 25791-96-2, fórmula XXXXIX con $R = \text{H}$, $m = 0$, $n \sim 8$).



XXXXIX

10

Polímeros de bloque adicionales, como se describió anteriormente, tales como polietoxilato-co-polipropilato, pero sin limitarse a este, pueden unirse al núcleo, por ejemplo, glicerol etoxilato-co-propoxilatotriol 2600 (CAS: 51258-15-2).

Dichos compuestos dendríméricos están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Sigma Aldrich.

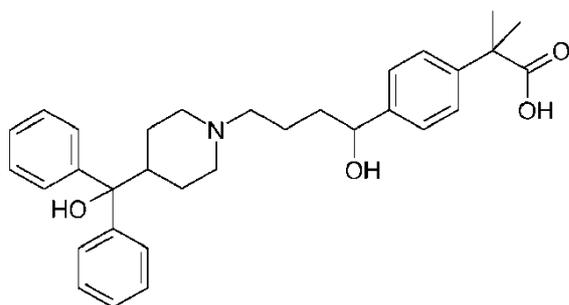
En una realización más del procedimiento de la presente invención se añade uno cualquiera de los aditivos de fórmula XXVIII, incluyendo XXXI, XXXIII, XXXVI, XXXVII, XXXVIII y XXXIX y XXXXII, XXXXIII, XXXXVI, preferiblemente en cantidades catalíticas de aproximadamente 0,02 a 0,5 equivalentes-masa.

15

El producto de la fórmula I puede aislarlo de una manera conocida un experto en la materia. Por ejemplo, por eliminación de los disolventes y el residuo puede purificarse por cromatografía de columna sobre sílice. Si se usa un componente en exceso, el compuesto de fórmula I puede aislarse por tratamiento final acuoso en disolvente adecuado, como acetato de etilo (AcOEt), terc-butil metil éter (MTBE) o tolueno lavando un exceso de la base con ácidos acuosos diluidos, por ejemplo, HCl, ácido cítrico, NaH_2PO_4 o NaHSO_4 , secando la fase orgánica, por ejemplo, con MgSO_4 o Na_2SO_4 , seguido por destilación azeotrópica y evaporación de disolventes. El producto de fórmula I puede purificarse además por cristalización, destilación o sublimación, lo más preferido es la cristalización.

20

En una realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II (fexofenadina)



II

- procedimiento que comprende preparar un compuesto de fórmula I según el procedimiento como se describió anteriormente y convertir el compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II. La conversión de compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II es conocido en la técnica tal como se describe en la Solicitud Patente Estadounidense publicada US2003/0166682 A1 (Frederico J. Milla; ejemplos 9 a 11), incluyendo abertura de anillo con halogenación, acoplamiento con azacilonol, reducción del grupo ceto y conversión del nitrilo en el ácido carboxílico para obtener el compuesto de fórmula II. Si se desea, el compuesto de fórmula II puede convertirse además en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el clorhidrato, por métodos descritos en la técnica.
- 5
- 10 La invención se describe además en los siguientes ejemplos sin limitarse a ellos.

Abreviaturas

	AcOEt	acetato de etilo
	ABC	área bajo la curva
	Bu	butilo
15	ca.	<i>circa</i>
	d	doblete
	DCM	diclorometano
	Et	etilo
	Eq.	equivalentes
20	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta realización
	KOtBu	terc-butilato de potasio
	KHMDS	hexametidisilazano de potasio
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
25	LDA	Diisopropilamida de litio
	LiHMDS	hexametidisilazano de litio
	m	multiplete
	Me	metilo
	min	minutos
30	MTBE	metil-terc-butil éter
	NaHMDS	hexametidisilazano de sodio
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	PEG	polietilenglicol

t. a.	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención
s	singlete
THF	tetrahidrofurano
5 TMS	tetrametilsilano

Ejemplos

Esta invención se describe con más detalle por los ejemplos que siguen. Estos ejemplos se diseñan para ilustrar la invención, pero no limitan su alcance. Cada etapa del procedimiento descrito en la presente invención es escalable en cantidades mayores que las descritas aquí.

10 Las asignaciones RMN son solo para ilustración basándose en el análisis de los espectros de RMN de ¹H unidimensionales como hacen los expertos en la materia. Un análisis más detallado de los espectros puede conducir a reasignaciones minoritarias de algunos picos de RMN, que obviamente no cambian la asignación global. Todos los espectros de RMN de ¹H se registran en un instrumento de RMN de 500 MHz a t. a. Los desplazamientos son relativos a TMS en [ppm]; el disolvente es siempre DMSO-d₆.

15 Ejemplo de referencia 1

Meta- y para-2-[(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula XIX según el esquema 6

Se añadieron 10,1 g (75,8 mmol, 2,2 eq.) de AlCl₃ a 6,4 g (45 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de 4-clorobutirilo a <20 °C. Después se añadieron 5 g (34 mmol) de 2-metil-2-fenil-propanonitrilo de fórmula XVIII. Se agitó la mezcla 10 h a una temperatura de 40 °C a 45 °C. Se enfrió la mezcla a t. a., vertida sobre hielo y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac., 1 M y carbonato de sodio ac., se secó con MgSO₄ y se concentró. El compuesto intermedio de fórmula XII se tomó sin ninguna purificación en la siguiente etapa de ciclación. Se disolvió la mezcla bruta en 8 ml de EtOH/agua 1 : 1 y se añadieron 5,5 ml de NaOH ac., (32 %) con enfriamiento. Después de agitar durante 2 h a t. a., se diluyó la mezcla con agua y se extrajo dos veces con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio ac., se secaron con MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía sobre sílice con DCM/heptano 3 : 1 para proporcionar 2,9 g (14 mmol, 40 %) del compuesto I del título con un 57 % del isómero meta XIX (separado por HPLC con una fase estacionaria quiral). HPLC (DaicelCiral OD-R, 250 x 4,6, A, H₂O/HCOOH al 0,1 %, B: MeCN/HCOOH al 0,1 %, de 10 % a >70 % de B 15 min, de 70 % a >10 % 15 min, 1 ml/min, 35 °C): Isómero meta (XIX) R_t = 12,44 min; isómero para (I) R_t = 12,77 min; RMN de la mezcla (400 MHz): 1,01-1,11 (m, 8H, ciclopropilo CH₂), 1,73 (s, 6H, CH₃), 1,74 (s, 6H, CH₃), 2,86-2,99 (m, 2H, ciclopropilo CH), 7,63 (dd, 1H, Ar-H), 7,70 (d, 2H, Ar-H), 7,80-7,85 (m, 1H, Ar-H), 8,04-8,13 (m, 4H, Ar-H); LC-MS: MH⁺ 214 (isómeros no separados).

Ejemplo de referencia 2

3-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanonitrilo de fórmula XXIV usando LiHMDS como base

Se dejaron LiHMDS (1,0 M en MTBE, 7 mmol, 2,3 eq.), 1,1 ml (12 mmol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 0,5 g (3,0 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona con agitación a t. a. La HPLC demostró un consumo completo de material de partida. Se agitó la mezcla 2 h a 50 °C sin ningún cambio de la distribución del producto. El tratamiento final acuoso (véase el ejemplo 3) y la cristalización de MTBE facilitó 0,2 g (0,86 mmol, 29 %) del producto secundario de fórmula XXIV. HPLC: (Merck Chromolit Performance RP18e, A, H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B 10 min, 4 ml/min, 40 °C): R_t = 2,97 min; RMN (600 MHz): 0,06-0,15 (m, 1H, ciclopropilo), 0,22-0,31 (m, 1H, ciclopropilo), 0,54-0,63 (m, 1H, ciclopropilo), 0,77-0,85 (m, 1H, ciclopropilo), 1,256; 1,261 (2s, 6H, CH₃), 1,71-1,78 (m, 1H, ciclopropilo CH), 5,00 (s, 1H, OH), 7,14-7,21 (m, 2H, Ar-H), 7,58-7,65 (m, 2H, Ar-H); LC-MS: M⁺ (-OH) 216.

Acoplamiento de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona XXa con isobutironitrilo según el esquema 7

Ejemplo 3

45 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando KHMDS como base

Se añadió isobutironitrilo 33,7 g (487 mmol, 4 eq.) a 435 ml (305 mmol) de disolución de KHMDS 0,7 M en tolueno a 60 °C. Después de 10 min se añadieron lentamente 20,0 g (122 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona a una temperatura de 60 °C a 62 °C. Se agitó la mezcla 80 min a 60 °C.

50 Tratamiento final acuoso: Se enfrió la mezcla a t. a., y se vertió sobre 500 ml de bicarbonato de sodio ac. Después de la separación de fases, se lavó la capa orgánica con Na₂CO₃ ac., agua, KHSO₄, se secó con MgSO₄ y se concentró. Se obtuvieron 25,8 g (121 mmol, 99 %) del compuesto del título I con un 15 % del producto secundario de

fórmula XXV y material de partida al 5 % según el esquema 9. HPLC: (Merck Chromolit Performance RP18e, A, H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B 10 min, 4 ml/min, 40 °C): Compuesto del título I R_t = 3,00 min; producto secundario XXV R_t = 3,32 min, material de partida XX R_t = 2,39 min.

5 A partir de una reacción similar se aisló el producto secundario 3-[4-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-3-ciclopropil-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanonitrilo de fórmula XXV como compuesto de referencia combinando cromatografía sobre sílice (heptano/AcOEt) y cristalización (MTBE). RMN (600 MHz): 0,08-0,14 (m, 1H, ciclopropilo), 0,23-0,30 (m, 1H, ciclopropilo), 0,55-0,62 (m, 1H, ciclopropilo), 0,78-0,85 (m, 1H, ciclopropilo), 1,27 (s, 6H, CH₃), 1,70 (s, 6H, CH₃), 1,72-1,79 (m, 1H, ciclopropilo CH), 4,99 (s, 1H, OH), 7,50 (d, 2H, Ar-H), 7,64 (d, 2H, Ar-H); LC-MS: MNa⁺ 305, M⁺(-OH) 265.

10 Ejemplo 4

2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando NaHMDS comercial como base

Se mezclaron 5,5 ml de NaHMDS (0,6 M en tolueno de Sigma Aldrich), 3,3 mmol, 1,1 eq.), 1,1 ml (12 mmol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 0,5 g (3,0 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona a <35 °C durante 1 h. Se añadieron 5,5 ml adicionales de disolución de NaHMDS y se calentó la mezcla a 85 °C durante 3 h. El tratamiento final (ejemplo 3) y la evaporación de los disolventes facilitaron el producto bruto de fórmula I. El análisis del producto bruto reveló aproximadamente un 66 % del producto con un 13 % de material de partida de ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona. Compuesto I: LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C): R_t = 1,40 min - LC-MS: MH⁺ 214; ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona XXa: LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C): R_t = 1,34 min.

Ejemplo 5

2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando NaHMDS recién preparado, a partir de clorotolueno y HMDS, como base.

25 Se calentaron sodio (2,50 g, 109 mmol, 3 eq.) y 10,6 g (65,4 mmol, 1,8 eq.) de HMDS en 30 ml de xileno a 120 °C. Se añadió lentamente 2-clorotolueno (7,6 g, 60 mmol, 1,7 eq.) por una cánula a T > 130 °C. Se agitó la mezcla 1 h a 120 °C y se enfrió a 30 °C. La disolución así obtenida era NaHMDS aproximadamente 2 M en xileno/tolueno. A esta disolución se añadió isobutironitrilo (6,5 ml, 71 mmol, 2 eq.) seguido por ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona (5,86 g, 35,7 mmol) en 6,5 ml (2 eq.) de isobutironitrilo a T < 35 °C. Se agitó la mezcla a 55 °C durante 18 h y 30 min a 70 °C. Se añadieron 30 ml de agua, se agitó la mezcla durante 30 min, se filtró y se enjuagó con tolueno. La capa orgánica se trató con NaHSO₄ ac., y ácido cítrico (pH 4) y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró para proporcionar 6 g del producto bruto de fórmula I. El análisis del producto bruto reveló aproximadamente un 60 % del producto I con un 14 % de material de partida y un 5 % de producto secundario XXV.

35 Se cristalizó el producto bruto de heptano/AcOEt para proporcionar 3,63 g (48 %) del compuesto del título como sólido blanco. RMN (600 MHz): 1,01-1,17 (m, 4H, ciclopropilo CH₂), 1,73 (s, 6H, CH₃), 2,87-2,93 (m, 1H, ciclopropilo CH), 7,70 (m, 2H, Ar-H), 8,09 (m, 2H, Ar-H).

Ejemplo 6

2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando KHMDS como base

40 Se mezclaron 5,0 g (25 mmol, 2,5 eq.) de polvo de KHMDS en 25 ml de tolueno y se calentó la mezcla a 60 °C hasta que se obtuvo una disolución clara. Se añadieron 3,6 ml (40 mmol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 1,8 g (10 mmol) de ciclopropil-(4-clorofenil)metanona y se calentó la mezcla durante 3,5 h a 60 °C. Se añadió agua en porciones. El análisis de la mezcla de reacción por HPLC reveló aproximadamente un 32 % del producto I y un 21 % de material de partida.

Ejemplo 7

2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando NaHMDS como base

45 Se trató NaHMDS, preparado a partir de 0,76 g (33 mmol, 3 eq.) de sodio en 2,32 g (18 mmol, 1,7 eq.) de 2-clorotolueno y 3,2 g (200 mmol, 1,8 eq.) de HMDS en 30 ml de xileno según el ejemplo 5, con 4,0 ml (44 mmol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 2,0 g (11 mmol) de ciclopropil-(4-clorofenil)metanona y se calentó la mezcla a una temperatura de 55 °C a 70 °C durante 42 h. Se añadieron 10 ml de agua, se filtró la mezcla y se enjuagó con tolueno. La capa orgánica se lavó con NaHSO₄ ac., se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 1,9 g del producto bruto, que contenía aproximadamente un 23 % del producto I y un 31 % de material de partida XXb (HPLC).

Ejemplo 8

[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenoxi]etoxi]-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]fenil]-ciclopropil-metanona de fórmula XXXIIa con $n \sim 9$ (promedio)

5 Se mezclaron 1,74 g (10,6 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona XXa, 0,53 g (14 mmol, 2,8 eq.) de amida de sodio, 2,0 g (4,83 mmol, 0,34 eq./PEG-400 (promedio $n = 9$) en 2 ml de tolueno y se agitó durante 10 h a una temperatura entre 30 °C y 40 °C. Se diluyó la mezcla con 5 ml de tolueno y se trató con 40 ml de agua. Después de la separación de fases, se lavó la capa orgánica con agua y finalmente se concentró a vacío para proporcionar 2,98 g (4,82 mmol, 99 %) de XXXIIa como aceite amarillo pálido con una pureza del 88 % (HPLC). HPLC: (Merck Chromolith Performance RP18e, A. H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C): $R_t = 5,19$ min; RMN (400 MHz): 0,95-1,03 (m, 8H, ciclopropil-CH₂), 2,79-2,90 (m, 2H, ciclopropil CH), 3,43-3,62 (m, 26H, -OCH₂CH₂O-), 3,72-3,81 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 4,15-4,25 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 7,05 (d, 4H, arom.), 8,00 (d, 4H, arom.); LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % de B en 4 min, 1 ml/min, 30 °C): $R_t = 2,32$ min - LC-MS: $n = 9$: MH⁺ 703, MNa⁺ 725, $n = 8$: MH⁺ 659, MNa⁺ 681, $n = 10$: MH⁺ 747, MNa⁺ 769

Ejemplo 9

Comparación directa del efecto de usar un poliéter o no usando NaHDMS como base

a) 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando NaHMDS comercial como base

20 Se mezclaron 10 ml de NaHMDS (0,6 M en tolueno, 6 mmol, 2 eq.), 1,1 ml (12 mmol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 0,5 g (3,0 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona a <35 °C durante 1 h. Se calentó la mezcla a 56 °C durante 16 horas. Se añadió agua (0,1 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y se enfrió después a t. a. Se trató la mezcla con 30 ml de Me-THF y 10 ml de NaSO₄ 2 M. Después de la separación de fases, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El análisis del producto bruto por HPLC reveló aproximadamente un 54 % del producto con un 35 % de material de partida. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A. H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,01$ min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % de B en 2,0 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 1,43$ min, MH⁺ 214.

b) 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando NaHMDS comercial como base y dimetil-PEG 1000 de fórmula XXXVI con R6/R8 = metilo, $n \sim 22$.

30 Se mezclaron 10 ml de NaHMDS (0,6 M en tolueno, 6 mmol, 2 eq.), 1,1 ml (12 mmol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 0,5 g (3,0 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanona y 100 mg (0,2 eq.-masa) de dimetil-PEG 1000 (CAS: 24991-55-7, Sigma Aldrich) a <35 °C durante 1 h. Se calentó la mezcla a 56 °C durante 16 horas. Se añadió agua (0,1 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y se enfrió después a t. a. Se trató la mezcla con 30 ml de Me-THF y 10 ml de NaSO₄ 2 M. Después de la separación de fases, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El análisis del producto bruto por HPLC reveló aproximadamente un 74 % del producto con un 5 % de material de partida. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A. H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,00$ min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % de B en 2,0 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 1,43$ min, MH⁺ 214.

Ejemplo 10

40 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y PEG 1000 de fórmula XXXI con $n \sim 23$.

45 Se mezclaron 16,4 g (99,9 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona de fórmula XX, 13,8 g (200 mmol, 2 eq.) de isobutironitrilo y 4,99 g (4,99 mmol, 0,3 eq.-masa.) de PEG 1000 (CAS: 25322-68-3, Sigma Aldrich) en 12 ml de tolueno y se calentó a 45 °C. Después se añadieron 5,85 g (150 mmol, 1,5 eq.) de amida de sodio en porciones durante 2,5 h. Después de la adición se agitó la mezcla 4 h a 50 °C y 18 h a t. a. Se añadieron lentamente 140 ml de agua, seguido por 30 ml de tolueno. Se separaron las fases y se volvió a extraer la fase acuosa con tolueno. Se lavaron las capas orgánicas combinadas 3 veces con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar 25 g del compuesto I bruto. El análisis del producto bruto por HPLC reveló aproximadamente un 77 % del producto I, un 3 % de material de partida y no pudo detectarse nada de producto secundario XXV. Se cristalizó el producto bruto de iPrOH/agua para proporcionar 13,4 g (63 %) del compuesto del título como sólido blanco. p. f.: 85 °C (iPrOH/agua).

Ejemplos adicionales que muestran el uso de diferentes clases de poliéteres

Ejemplo 11

2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y PEG 1000 de fórmula XXXI con $n \sim 20$.

5 Se mezclaron 4,95 g (27,4 mmol) de ciclopropil-(4-clorofenil)metanona, 3,79 g (54,8 mmol, 2 eq.) de isobutironitrilo y 0,69 g (0,69 mmol, 0,14 eq.-masa) de PEG 1000 (Sigma Aldrich) en 3,2 ml de tolueno y se calentó a 50 °C. Después se añadieron 1,60 g (41,1 mmol, 1,5 eq.) de amida de sodio en porciones. Después de la adición se agitó la mezcla 5 h a 55 °C. El análisis de la mezcla de reacción por HPLC (véase el ejemplo 9) reveló aproximadamente un 27 % del producto I y un 31 % de material de partida.

Ejemplo 12

10 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y PEG 1500 de fórmula XXXI con $n \sim 34$.

15 Se dejaron reaccionar 18,9 g (110 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona (pureza del 95 %), 40 ml (0,45 mol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 2,75 g (0,15 eq.-masa) de PEG 1500 (CAS: 25322-68-3, Merck) y amida de sodio (6,42 g, 165 mmol, 1,5 eq.) en 7,2 ml de tolueno como se describe en el ejemplo 10 para proporcionar 16,7 g (72 %) del compuesto del título I con una pureza del 99,5 % (HPLC) después de cristalización. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,01$ min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % \rightarrow 95 % de B en 3,8 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 2,08$ min, $MH^+ 214$.

Ejemplo 13

20 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y PEG 2000 de fórmula XXXI con $n \sim 45$.

25 Se dejaron reaccionar 18,0 g (110 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona, 40 ml (0,45 mol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 2,75 g (0,15 eq.-masa) de PEG 2000 (CAS: 25322-68-3, Sigma Aldrich) y amida de sodio (6,42 g, 165 mmol, 1,5 eq.) en 5,4 ml de tolueno y finalmente tratamiento final como se describe en el ejemplo 10 para proporcionar 18,4 g (79 %) del compuesto del título I con una pureza del 99,8 % (HPLC) después de cristalización de iPrOH/agua. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,03$ min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % \rightarrow 95 % B en 3,8 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 2,10$ min, $MH^+ 214$.

Ejemplo 14

30 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y PEG 3500 de fórmula XXXI con $n \sim 80$.

35 Se dejaron reaccionar 18,9 g (110 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona (pureza del 95 %), 40 ml (0,45 mol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 2,75 g (0,15 eq.-masa) de PEG 3500 (CAS: 25322-68-3, Sigma Aldrich) y amida de sodio (6,42 g, 165 mmol, 1,5 eq.) en 7,2 ml de tolueno y finalmente tratamiento final como se describe en el ejemplo 10 para proporcionar 17,9 g (77 %) del compuesto del título I con pureza del 99,7 % (HPLC) después de cristalización de iPrOH/agua. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,01$ min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % \rightarrow 95 % de B en 3,8 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 2,08$ min, $MH^+ 214$.

Ejemplo 15

40 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y dimetil-PEG 500 de fórmula XXXVI con R6/R8 = metilo, $n \sim 11$.

45 Se mezclaron 18,0 g (110 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona, 40 ml (0,45 mol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 2,75 g (0,15 eq.-masa) de dimetil-PEG500 (CAS: 24991-55-7, Sigma Aldrich) en 5,4 ml de tolueno. Se añadió amida de sodio (6,42 g, 165 mmol, 1,5 eq.) a t. a. Después de la adición se agitó la mezcla 1 h a t. a., 2 h a 30 °C y 18 h a 40 °C. Se añadió agua (0,4 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y después se añadió a 170 ml de agua. Se separaron las fases, se lavó la capa orgánica con 40 ml de agua y se concentró. El residuo se cristalizó de iPrOH/agua para proporcionar 19,0 g (81 %) del compuesto del título I con una pureza del 99,8 % (HPLC). HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,03$ min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % \rightarrow 95 % B en 3,8 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 1,99$ min, $MH^+ 214$; RMN (400 MHz): 1,00-1,09 (m, 4H, ciclopropil CH₂), 1,72 (s, 6H, CH₃), 2,86-2,94 (m, 1H, ciclopropil CH), 7,69 (m, 2H, Ar-H), 8,09 (m, 2H, Ar-H); p. f.: de 86 °C a 87 °C (iPrOH/agua).

Ejemplo 16

2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y dimetil-PEG 2000 de fórmula XXXVI con R6/R8 = metilo, n ~ 44.

5 Se mezclaron 18,8 g (110 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona (pureza del 95 %), 4 ml (0,45 mol, 4 eq.) de isobutironitrilo y 2,70 g (0,15 eq.-masa) de dimetil-PEG2000 (CAS: 24991-55-7, Merck) en 7,1 ml de tolueno. Se añadió amida de sodio (6,4 g, 0,16 mol, 1,5 eq.) a t. a. Después de la adición se agitó la mezcla 1 h a t. a., 2 h a 30 °C y 17 h a 40 °C. Se añadió agua (0,4 ml), se agitó la mezcla durante 40 min a 40 °C y después se añadieron 120 ml de agua y 10 ml de tolueno. Se separaron las fases, se lavó la capa orgánica con 40 ml de agua y se concentró. El resto se cristalizó de iPrOH/agua para proporcionar 17,5 g (75 %) del compuesto del título I con una pureza del 99,7 % (HPLC). HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 4,03 min; (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % B en 3,8 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 2,10 min, MH⁺ 214.

Ejemplo 17

15 La evaluación adicional de activador/poliéter basada en un procedimiento general para preparar 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio como base y diferentes aditivos de polioxialquileo : amida de sodio (1,6 g, 41 mmol, 1,5 eq.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml. Se añadieron tolueno (3,8 ml) e isobutironitrilo (5,0 ml, 54 mmol, 2 eq.), seguido por 0,68 g (0,15 equivalentes-masa o 15 % en peso) de PEG o PPG. Después se añadió ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona (4,5 g, 27 mmol, 1,0 eq.) a t. a. Se agitó la mezcla 1 h a t. a., 2 h a 30 °C y a 40 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a t. a., se añadió agua (0,1 ml) y se continuó con agitación durante 30 min. Se añadió la mezcla a 40 ml de agua, se enjuagó con 4 ml de tolueno y se agitó a 45 °C durante 30 min. Después de separación de fases, se extrajo la capa orgánica con 10 ml de agua a 45 °C. Después de la separación de fases se retiró la capa orgánica a vacío. Se añadió iPrOH (10 ml) y se retiró por destilación. Se analizó el producto bruto de fórmula I así obtenido por HPLC (ABC, Merck Chromolit Performance RP18e, A: H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm) y gradiente corto por el método LC-MS (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C; UV: 220 nm; MS: ESI), gradiente largo por el método: (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % B en 3,8 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI).

30 **Ejemplo a:** Se realizó la reacción como se describe en el procedimiento general sin ningún aditivo para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 46 % (ABC), R_t = 4,04 min; LC-MS (largo): R_t = 1,98 min, MH⁺ 214.

Ejemplo b: Se usó dimetil-PEG 500 de fórmula XXVIII con R7 = H, R6, R8 = metilo, n ~ 11 (CAS: 24991-55-7) de Merck como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 86 % (ABC), R_t = 4,11 min; LC-MS (corto): R_t = 1,36 min, MH⁺ 214.

35 **Ejemplo c:** Se usó dimetil-PEG 1000 de fórmula XXVIII con R7 = H, R6, R8 = metilo, n ~ 22 (CAS: 24991-55-7) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 85 % (ABC), R_t = 4,11 min; LC-MS (corto): R_t = 1,36 min, MH⁺ 214.

40 **Ejemplo d:** Se usó trietilenglicol dimetil éter de fórmula XXVIII con R7 = H, R6, R8 = metilo, n = 3 (CAS: 112-49-2) de Acros como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 60 % (ABC), R_t = 4,05 min; LC-MS (largo): R_t = 1,98 min, MH⁺ 214.

Ejemplo e: Se usó 12-corona-4 de fórmula XXXXII con n = 4 (CAS: 294-93-9) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 88 % (ABC), R_t = 4,05 min; LC-MS (largo): R_t = 1,98 min, MH⁺ 214.

45 **Ejemplo f:** Se usó 15-corona-5 de fórmula XXXXII con n = 5 (CAS: 33100-27-5) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 82 % (ABC), R_t = 4,10 min; LC-MS (largo): R_t = 1,96 min, MH⁺ 214.

Ejemplo g: Se usó dicitohexil 18-corona-6 de fórmula XXXXII con n = 6 (CAS: 16069-36-3) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 87 % (ABC), R_t = 4,09 min; LC-MS (corto): R_t = 1,37 min, MH⁺ 214.

50 **Ejemplo h:** Se usó N, N'-dibencil-4,13-diaza-18-corona 6-éter de fórmula XXXXIII (m, n = 1, Rx, Ry = bencilo, CAS: 69703-25-9) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 84 % (ABC), R_t = 4,04 min; LC-MS (largo): R_t = 1,98 min, MH⁺ 214.

55 **Ejemplo i:** Se usó 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-Kryptofix® 222 de fórmula XXXXIV (CAS: 23978-09-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 82 % (ABC), R_t = 4,04 min; LC-MS (largo): R_t = 1,98 min, MH⁺ 214.

Ejemplo j: Se usó monobutil-PPG 2500 de fórmula XXXVIII (con R6 = butilo y $n \sim 40$, CAS: 9003-13-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 62 % (ABC), $R_t = 4,05$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

5 **Ejemplo k:** Se usó PPG 4000 de fórmula XXXVII con $n \sim 70$ (CAS: 25322-69-4) de ABCR como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 59 % (ABC), $R_t = 4,10$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,96$ min, MH^+ 214.

Ejemplo l: Se usó PEG 20000 de fórmula XXXI con $n \sim 450$ (CAS: 25322-68-3) de Merck como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 86 % (ABC), $R_t = 4,11$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,96$ min, MH^+ 214.

10 **Ejemplo m:** Se usó PEG 1 000 000 de fórmula XXXI con $n \sim 23$ 000 (CAS: 25322-68-3) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 73 % (ABC), $R_t = 4,07$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

15 **Ejemplo n:** Se usó PEG 8 000 000 de fórmula XXXI con $n \sim 200$ 000 (CAS: 25322-68-3) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 74 % (ABC), $R_t = 4,08$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

Ejemplo o: Se usó PEG-PPG-PEG 1900 (Pluronic® 35) de fórmula XXXVIa (CAS: 9003-11-6) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 71 % (ABC), $R_t = 4,04$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

20 **Ejemplo p:** Se usó *O,O*-bis-2-aminopropil-PPG-PEG-PPG 1900 (Jeffamine®) de fórmula XXXVIb (con R6, R8 = 2-aminopropilo, $x \sim 9$, $y + z \sim 3,6$), (CAS: 65605-36-9) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 79 % (ABC), $R_t = 4,04$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

25 **Ejemplo q:** Se usó octadec-9-enil-PEG 1150 (Brij® O20) de fórmula XXXIII (con R7 = H, R6 = C18H35, R = H, $n \sim 20$, CAS: 9004-98-2) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 81 % (ABC), $R_t = 4,06$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

Ejemplo r: Se usó glicerol-PEG 1000 de fórmula XXXXVII con R = H con $n \sim 7$ (CAS: 31694-55-0) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 75 % (ABC), $R_t = 4,04$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,99$ min, MH^+ 214.

30 **Ejemplo s:** Se usó PEG-sorbitán-monolaurato (Tween® 20) de fórmula XXXXVIII (CAS: 9005-64-4) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general para proporcionar el compuesto del título. HPLC: rendimiento del 66 % (ABC), $R_t = 4,04$ min; LC-MS (largo): $R_t = 1,98$ min, MH^+ 214.

Ejemplo 18

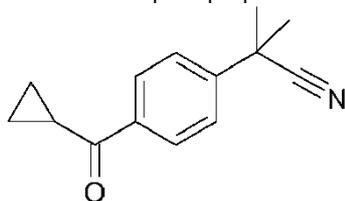
2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de fórmula I usando amida de sodio y sin disolventes adicionales

35 Se calentaron 328 mg (2 mmol) de ciclopropil-(4-fluorofenil)metanona, 0,5 ml (0,54 mmol, 2,7 eq.) de isobutironitrilo y amida de sodio (156 mg, 4 mmol, 2 eq.) a 60 °C durante 30 min. El análisis del producto bruto por HPLC reveló aproximadamente un 39 % del producto con un 22 % de material de partida. HPLC (ABC, Merck Chromolit Performance RP18e, A. H₂O/TFA al 0,05 %, B: MeCN/TFA al 0,05 %, de 10 % a >70 % de B en 7 min, 4 ml/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 2,97$ min (YMC J' sphere ODS H 80 20 mm x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O + TFA al 0,05 %, B: MeCN, 4 % → 95 % de B en 2,0 min, 1 ml/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 1,39$ min, MH^+ 214).

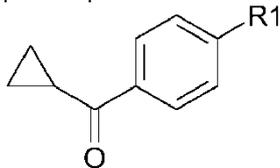
40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I



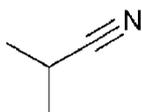
- I
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XX



5

XX

en donde R1 es flúor o cloro, con isobutironitrilo de fórmula XXI



XXI

en presencia de una base, en donde la base es hexametildisilazano de potasio (KHMDs), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS) o amida de sodio.

- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde se añade un compuesto que comprende al menos 3 unidades de la estructura -CH₂-CH(R₇)-O-, en donde R₇ es H o CH₃.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el compuesto añadido es un polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG) de la fórmula HO(CH₂-CH(R₇)-O)_nH, o una mezcla de los mismos, que está sustituido o no en un extremo o en ambos extremos.
- 15 4. El procedimiento según la reivindicación 2 o 3, en donde se añade un compuesto de fórmula XXVIII



en donde

n varía de 3 a 200 000,

- 20 R₆ y R₈ son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₁₈), alquenilo (C₃-C₁₈), fenilo, -CH₂-fenilo, 2-aminopropilo, 3-sulfopropilo, glicidilo o C(=O)R₉,

R₇ es, independientemente de cada unidad, H o CH₃, y

R₉ es alquilo (C₁-C₁₇), alquenilo (C₂-C₁₇) o fenilo,

en donde el fenilo está sustituido o no por uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₁₂) y halógeno.

- 25 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R₇ es H.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R₇ es CH₃.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde R₆ y R₈ son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₁₈), alquenilo (C₃-C₁₈) o 2-aminopropilo.
- 30 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde R₆ y R₈ son, independientemente entre sí, H o alquilo (C₁-C₁₈).

9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde R6 y R8 son alquilo (C1-C18).

10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde R6 y R8 son H.

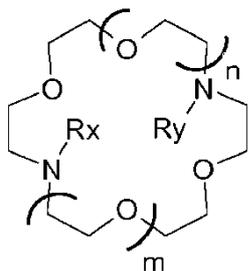
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en donde R9 es alquilo (C1-C17), vinilo, 2-propenilo, heptadec-8-enilo o fenilo.

5 12. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde se añade un polietilenglicol cíclico (CPG) de fórmula XXXXII



en donde n es 4-8, uno o más grupos CH₂-CH₂ pueden reemplazarse por fenilo o ciclohexilo.

13. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde se añade un compuesto con la fórmula general



10 XXXXIII

en donde

n es 0, 1 o 2, m es 0, 1, 2

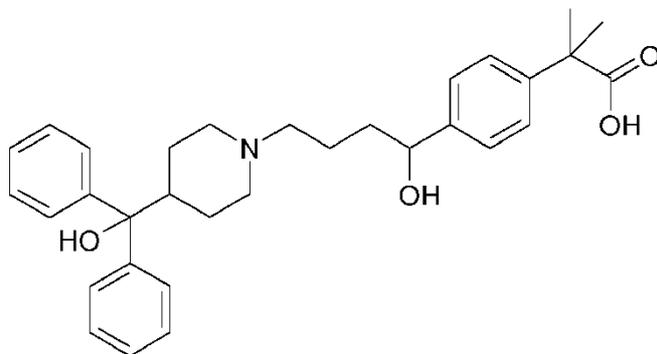
Rx y Ry son, independientemente entre sí, H, alquilo (C1-C8) o bencilo o

Rx y Ry juntos son $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z\text{-CH}_2\text{CH}_2-$ con z = 1, 2.

15 14. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde las unidades $-\text{CH}_2\text{-CH(R7)-O}-$ están contenidas en un compuesto dendrímérico que consiste en un núcleo y que tiene varias ramificaciones que contienen las unidades $-\text{CH}_2\text{-CH(R7)-O}$.

15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en donde el compuesto se añade en una cantidad en el intervalo de 0,02 a 0,50 equivalentes-masa relativo al compuesto de fórmula XX.

20 16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II



II

procedimiento que comprende preparar un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y convertir el compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II.