



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 944**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04796917 .5**

96 Fecha de presentación : **28.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1678134**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Preparación de derivados del ácido 4,5-dialquil-3-acil-pirrol-2-carboxílico mediante síntesis de tipo fischer-fink y acilación subsiguiente.**

30 Prioridad: **28.10.2003 US 515283 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.12.2009**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139-4242, US**

72 Inventor/es: **Wallace, Michael**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 330 944 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

Preparación de derivados del ácido 4,5-dialquil-3-acil-pirrol-2-carboxílico mediante síntesis de tipo fischer-fink y acilación subsiguiente.

### Campo técnico de la invención

La presente invención versa acerca de procedimientos para preparar compuestos útiles en la síntesis de compuestos biológicamente activos, particularmente inhibidores de las proteasas.

### Antecedentes de la invención

La infección por el virus de la hepatitis C ("VHC") es un problema médico de peso entre los seres humanos. Se reconoce que el VHC es el agente causante de la mayoría de los casos de hepatitis que no son de los tipos A o B, con una seroprevalencia calculada en seres humanos del 3% a escala global [A. Alberti *et al.*, "Natural History of Hepatitis C", J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]. Tan solo en los Estados Unidos puede haber casi cuatro millones de individuos infectados [M.J. Alter *et al.*, "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am.", 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States", J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)]. Lamentablemente, no existen tratamientos ampliamente efectivos para la progresión debilitante del VHC crónica.

En la actualidad no existe ningún agente ni tratamiento anti VHC satisfactorios. Hasta fechas recientes, la única terapia establecido para la enfermedad del VHC era el tratamiento con interferón. Sin embargo, los interferones tienen efectos colaterales significativos [M. A. Wlaker *et al.*, "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress", DDT, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour *et al.*, "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C", Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen *et al.*, "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis", J. Hepatol., 21, pp. 241-243 (1994); P.F. Renault *et al.*, "Side Effects of Alpha Interferon", Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277. (1989)] e inducen la remisión a largo plazo únicamente en una fracción (~25%) de los casos [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]. Las recientes introducciones de las formas "PEGiladas" de interferón (PEG-INTRON® y PEGASYS®) y la terapia de combinación de ribavirina y de interferón pegilado (REBETROL®) han resultado únicamente en mejoras modestas en las tasas de remisión y solamente en reducciones parciales de los efectos colaterales. Además, las perspectivas de vacunas efectivas contra el VHC siguen siendo inciertas.

Se supone que las proteínas no estructurales (NS) del VHC proporcionan la maquinaria catalítica esencial para la replicación vírica. La serín proteasa NS3 del VHC y su cofactor asociado, NS4A, contribuyen a procesar todas las enzimas víricas y, por ello, se considera esencial para la replicación vírica. Este procesamiento parece ser análogo al llevado a cabo por la aspartil proteasa del virus de inmunodeficiencia humano, que también está implicado en las enzimas víricas que procesan los inhibidores de la proteasa del VIH, que inhiben el procesamiento de proteínas víricas y son potentes agentes antivíricos en el hombre, lo que indica que interrumpir esta etapa del ciclo vital vírico resulta en agentes terapéuticamente activos. En consecuencia, es un blanco atractivo para el descubrimiento de fármacos.

Los inhibidores de la proteasa y muchos otros compuestos comprenden grupos terminadores de N-terminal. Tales grupos terminadores o protectores de N-terminal no están limitados a los inhibidores de la proteasa del VHC. Cualquier compuesto de peptidilo biológicamente activo puede tener un grupo terminador de N-terminal. De modo similar, muchos compuestos no peptidílicos (particularmente miméticos de peptidilo) comprenden el equivalente de un grupo terminador de N-terminal. Además, una amina primaria o secundaria en cualquier compuesto podría ser derivatizada con un grupo terminador. En consecuencia, los grupos terminadores de N-terminal son de uso generalizado. Por lo tanto, existe la necesidad de grupos terminadores de N-terminal (denominados a veces grupos de protección o protectores) y procedimientos para la confección de tales grupos.

Se ha descrito un grupo terminador basado en los pirroles que resulta particularmente útil (WO 03/087092). Este grupo terminador es relativamente complejo. Una desventaja de los grupos terminadores relativamente complejos es que es posible que no estén fácilmente disponibles comercialmente y/o que puedan ser difíciles de sintetizar. Tal como se sabe, los ácidos carboxílicos son precursores convenientes de tales grupos terminadores. Lamentablemente, no existen procedimientos seguros, eficientes y/o a gran escala para sintetizar los precursores de ácido carboxílico correspondientes a estos grupos terminadores particularmente útiles (véanse D. T. Kozhich *et al.*, Zh. Organ. Khimii, 16 pp. 849-855-750 (1980); UDC 547,745:312; A. J. Robinson *et al.*, J. Org. Chem. 66, pp. 41-48-4152 (2001); H. Falk *et al.* Monatsh. Chemie, 104, pp. 925-923 (1973)).

Por ello, existe la necesidad de rutas sintéticas eficientes a estos precursores de ácido carboxílico de los grupos terminadores basados en pirroles. FISCHER, FINK: "A new Synthesis of Pyrroles" HOPPE SEYLER'S ZEITSCHRIFT FOR PHYSIOLOGISCHE CHEMIE, vol. 283, 1948, páginas 152-161, XP009044881 describe una síntesis de pirroles y la preparación de 2,3-dimetil-4-acetil-5-carboxi-pirrol. LEHR: "Synthesis, Biological Evaluation and Structure-Activity Relationships of 3-Acylindole-2-carboxylic Acids as Inhibitors of the Cytosolic Phospholipase A2" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 17, 1997, páginas 2694-2705, XP002320164 describe la acilación de un éster etílico del ácido 4,5-dimetil-pirrol-2-carbónico. BALSAMINI: "(E)-3-(2-(N-Phenyl-carbamoyl)vinyl)pyrrole-2-carboxylic Acid Derivatives. A Novel Class of Glycine Site Antagonists" JOURNAL OF

MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 6, 1998, páginas 808-820, XP002320165 describe una sustitución en la posición 2 del sistema del anillo de pirrol según una formulación C-3 de Vilsmeier mediante hidruro de isobutilamina. FALK, HOFER, LEHNER: "Concerning the Selectivity Problem in the Synthesis of Pyrroles: Isomers and Homologues in the Fischer-Fink type synthesis" MONATSHFTE CHEMIE, vol. 104, 1973, páginas 925-932, XP009044877 aborda el problema de la selectividad en la síntesis de pirroles. este documento menciona como productos de partida para la síntesis de pirroles la sal sódica del aldehído de 2-metil-3-oxobutilo y un éster etílico del ácido oximino-acético. Estos compuestos se hacen reaccionar con un éster de ácido pirrol-2-carboxílico alquil sustituido en presencia de cinc y de ácido acético.

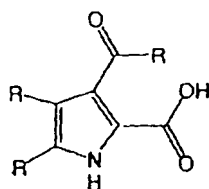
## Resumen de la invención

La presente invención versa acerca de una síntesis mejorada de un grupo terminador de pirroles.

## Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una síntesis mejorada de un pirrol sustituido con ácido carboxílico. Ventajosamente, esta síntesis es susceptible de síntesis a gran escala. La invención de los solicitantes permite que el grupo terminador esté disponible más fácilmente.

Un compuesto

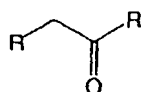


I-B,

en el que:

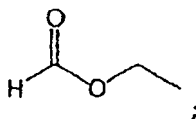
cada R se selecciona de forma independiente de un grupo alquilo puede prepararse

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II-B:

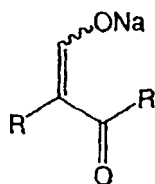


II-B,

en la que cada R se selecciona de forma independiente de un grupo alquilo, con un compuesto de la fórmula III-B,



en presencia de NaOt-Bu (t-butoxido de sodio), un disolvente adecuado (como el THF) a una temperatura apropiada para proporcionar un compuesto de la fórmula IV-B:

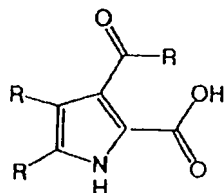


IV-B;

## ES 2 330 944 T3

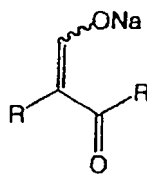
Una temperatura de reacción apropiada en cualquier realización de la reacción anterior es de aproximadamente 20°C o menos. En una realización se enfrían una solución de butanona y un disolvente apropiado (como el THF) a entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 15°C (preferiblemente a entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C; alternativamente a entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 10°C). En una realización, la reacción es removida durante la noche a entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 28°C (preferiblemente a entre aproximadamente 22°C y aproximadamente 26°C).

Un compuesto:

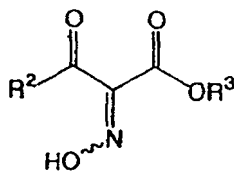


I - B

en el que cada R se selecciona de forma independiente de un grupo alquilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV-B:

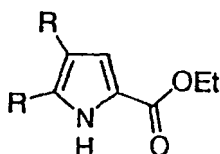


en la que cada R es, de forma independiente, un grupo alquilo, y un compuesto de la fórmula VI-B:



VI - B,

en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno, de forma independiente, un grupo alquilo; en presencia de cinc, ácido acético, agua y dioxano (u otro disolvente apropiado); para proporcionar un compuesto de la fórmula VI-B:



VI - B

R<sup>2</sup> puede ser metilo.

R<sup>3</sup> puede ser metilo.

Pueden hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula IV-B, el compuesto de la fórmula VI-B, agua, dioxano (u otro disolvente apropiado) y ácido acético a entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 65°C. Preferiblemente, la mezcla de la reacción se remueve a entre aproximadamente 58°C y aproximadamente 60°C.

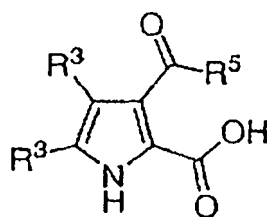
Puede añadirse cinc (preferiblemente en porciones) subsiguientemente al anterior paso de calentamiento. La mezcla de esta reacción es removida entonces a entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 85°C. Preferiblemente, la mezcla es removida a entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 85°C, más específicamente a entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 82°C.

La mezcla de la reacción puede ser extraída con éter metílico de t-butilo (a entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 28°C).

Ventajosamente, no se añade ninguna base (como el acetato sódico).

R es preferiblemente un grupo alquilo C-1 a C-6 (incluyendo cualesquiera enteros intermedios). Más preferiblemente, cada R es, de forma independiente, un grupo alquilo C-1, C-2 o C-3.

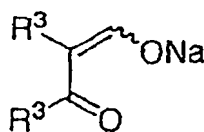
La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I-a:



**I-a**

que comprende

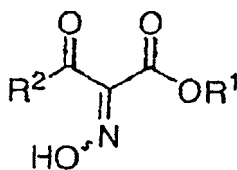
A) combinar una solución acuosa del compuesto de la fórmula IV-a:



**IV-a**

en la que R<sup>3</sup> es alifático C<sub>1-12</sub>, alquilocicloalifático C<sub>3-12</sub>, alquil-arilo C<sub>3-12</sub>, alquilheteroarilo C<sub>3-12</sub> o alquilocicloalifático C<sub>3-12</sub>, R<sup>5</sup> es alifático C<sub>1-12</sub>, arilo, heteroarilo, alquilocicloalifático C<sub>1-12</sub>, arilo alifático C<sub>1-12</sub>, heteroarilo alifático C<sub>1-12</sub> o alifático-cicloalifático C<sub>1-12</sub>;

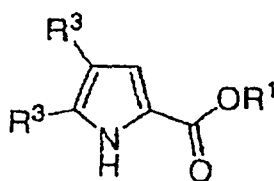
con un compuesto de la fórmula V-a:



**V-a**

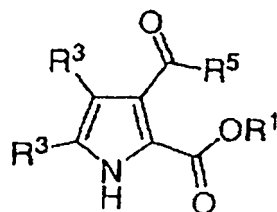
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alifáticos C<sub>1-6</sub> de forma independiente;

en presencia de cinc y de un disolvente que comprende dioxano y agua y, opcionalmente, otro disolvente adecuado para formar el compuesto de la fórmula VI:



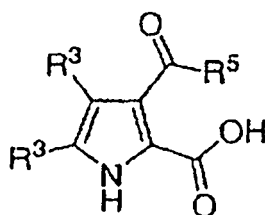
**VI**

B) Acilar el compuesto de la fórmula VI con un agente acilante adecuado para formar el compuesto de la fórmula IX:



IX

C) Hidrolizar el compuesto de la fórmula IX bajo condiciones de hidrólisis adecuadas para formar el compuesto de la fórmula I-a:



I-a

Los solicitantes han descubierto que usar el compuesto de la fórmula IV en una solución acuosa es ventajoso. Debería entender que, en condiciones acuosas, el sodio se hidroliza, es decir, se disocia para formar un aldehído. La sal sódica es más fácil de manipular y es más estable en su almacenamiento. Sin embargo, su uso puede resultar engorroso en los procedimientos preparativos. El procedimiento de los solicitantes para preparar una solución acuosa de la sal es una mejora de los procedimientos estándar.

En ciertas realizaciones de la presente invención (particularmente en R³) en los grupos alquilarilo y alquilheteroarilo, el arilo y el heteroarilo no son alfa o beta con respecto a la posición en la que el alquilo está enlazado al resto de la molécula. Preferentemente, el arilo y el heteroarilo están al menos en la posición gamma, o aún más lejos del enlace. Los grupos alifáticos son preferentemente de alquilo. Las formas preferidas de un grupo C<sub>1-12</sub> es un grupo C<sub>1-6</sub>. El término "alquilo" y "alifático", tal como se usan en el presente documento, significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula VI es hecho reaccionar con R⁵-X or R⁵C(=O)-O-C(=O)R⁵ para formar el compuesto de la fórmula IX, en la que:

X es un grupo saliente adecuado;

R⁵ es alifático C<sub>1-12</sub>, arilo, heteroarilo, alifático-cicloalifático C<sub>1-12</sub>, arilo alifático C<sub>1-12</sub>, heteroarilo alifático C<sub>1-12</sub> o alifático-cicloalifático C<sub>1-12</sub>. Debería entenderse que las condiciones de la reacción toleran una amplia variedad de grupos R⁵.

En ciertas realizaciones, las condiciones de acilación comprenden:

calentar el compuesto con AlCl<sub>3</sub> y R⁵C(=O)-O-C(=O)R⁵ para formar el compuesto de la fórmula IX.

En ciertas realizaciones, las condiciones de acilación comprenden:

calentar el compuesto con AlCl<sub>3</sub> y AC<sub>2</sub>O en diclorometano a reflujo para formar el compuesto de la fórmula IX, en la que R⁵ es metilo.

En ciertas realizaciones, las condiciones de hidrólisis comprenden:

una base adecuada, un disolvente adecuado y

una temperatura de reacción entre 20-100°C.

## ES 2 330 944 T3

En ciertas realizaciones, la base del procedimiento es  $M(OH)_n$ , en la que M es un metal seleccionado entre el litio, el sodio, el potasio, el cesio, el magnesio y el calcio, y n es 1-2 y/o el disolvente es un disolvente alcohólico. Las bases preferidas incluyen el KOH, el disolvente es EtOH y la temperatura es la del etanol a reflujo.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula IV, el compuesto de la fórmula V y un ácido adecuado son hechos reaccionar en agua y un volumen adecuado de un disolvente orgánico para mantener la mezcla de la reacción en disolución. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente para mantener la reacción en disolución.

10 En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula IV, el compuesto de la fórmula V y ácido acético son hechos reaccionar en un volumen adecuado de agua y dioxano para mantener la temperatura interna de la reacción entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C. En el ácido acético por sí solo, la reacción es demasiado exotérmica. No se prefieren las temperaturas de reacción de más de 100°C, dado que puede observarse descomposición. Preferentemente, la temperatura se mantiene a 80°C o menos.

15 En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula IV, el compuesto de la fórmula V, agua, dioxano y ácido acético son removidos a entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 65°C. Otras temperaturas preferidas están entre aproximadamente 58°C y aproximadamente 60°C.

20 En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende el paso de añadir cinc. La temperatura preferida para estas reacciones incluye los intervalos entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 85°C. Otras temperaturas están entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 85°C, y entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 82°C.

25 En procedimientos preferidos conforme a la presente invención, el cinc es añadido a porciones. La reacción es exotérmica, por lo que añadir el cinc en porciones contribuye a mantener la temperatura y resulta también más seguro.

30 En ciertas realizaciones de la presente invención (particularmente en  $R^3$ ) en los grupos alquilarilo y alquilheteroarilo, el arilo y el heteroarilo no son alfa o beta con respecto a la posición en la que el alquilo está enlazado al resto de la molécula. Preferentemente, el arilo y el heteroarilo están al menos en la posición gamma, o aún más lejos del enlace. Los grupos alifáticos son preferentemente de alquilo. Las formas preferidas de un grupo  $C_{1-12}$  es un grupo  $C_{1-6}$ .

35 En otras realizaciones,  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  de manera independiente; preferiblemente, cada  $R^3$  es alquilo  $C_{1-3}$  de manera independiente. Más preferiblemente, cada  $R^3$  es metilo.

40 En otras realizaciones, cada  $R^2$  y  $R^3$  es, de manera independiente, metilo y  $R^1$  es etilo.

45 En otras realizaciones,  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ . Preferiblemente,  $R^5$  es metilo.

50 En otras realizaciones,  $R^3$  y  $R^5$  son, de manera independiente, metilo.

55 En otras realizaciones,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son, de manera independiente, metilo y  $R^1$  es etilo.

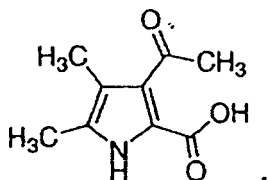
Cada una de las realizaciones generales anteriores (es decir, la preparación de IV, IV-A o IV-B, o/y la preparación de VII, VII-A o VII-B) puede usarse separada o conjuntamente en un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, I-A o I-B. Las preparaciones muestra de un compuesto de la fórmula I, I-A o I-B serían reacciones individuales como las conocidas a los expertos en la técnica, las del documento WO 03/087092 y/o las descritas en el presente documento en los Ejemplos 1-5.

60 Ventajosamente, se han llevado a cabo los procedimientos expuestos en los Ejemplos 1-5 y se ha descubierto que son aplicables a gran escala para producir un compuesto de la fórmula I, I-A o I-B. Por ello, una realización de la presente invención, según se expone en el Ejemplo 1 o el Ejemplo 3 por sí solo, o en el Ejemplo 1 y/o el Ejemplo 3 en combinación con uno o más del Ejemplo 2, el Ejemplo 4 o el Ejemplo 5.

Realizaciones específicas de la presente invención son las de los Ejemplos del presente documento.

65 Aunque los procedimientos de la presente invención se describen con una amina libre, un ácido carboxílico libre y un grupo carbonilo no sustituido, cada uno de estos grupos podría ser derivatizado o protegido, según se desee (véase, por ejemplo, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999)).

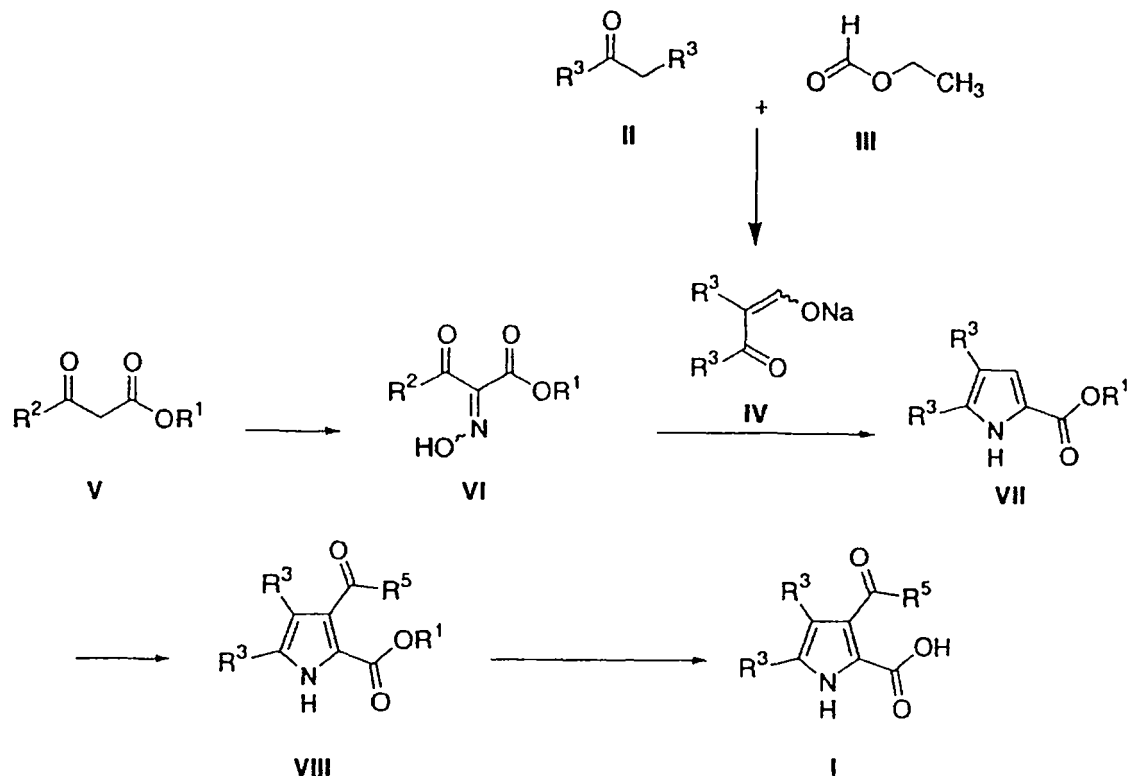
Conforme a una realización específica, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto:



Aunque el ácido carboxílico preparado conforme a la presente invención puede usarse como grupo terminador, una persona experta en la técnica podría imaginarse otros usos para el ácido. Cualquier uso semejante que involucre los procedimientos proporcionados en el presente documento es parte de la presente invención.

Representada a continuación en el Esquema 1 está una realización específica de la presente invención, en la que cada  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  es metilo y  $R^1$  es etilo. Cada una de las conversiones I

Esquema 1

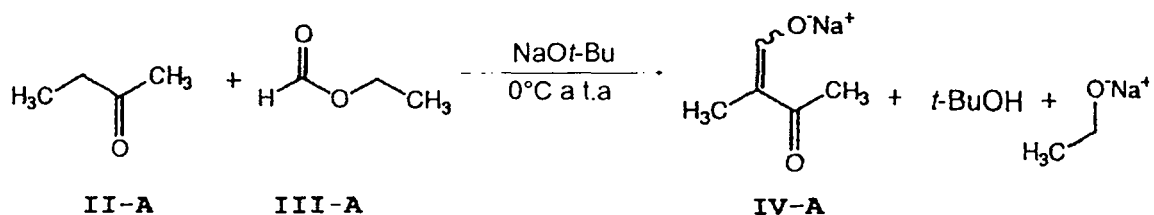


#### Metodología sintética general

El procedimiento usado en conexión con la presente invención, a no ser que se especifique lo contrario, puede ser conforme a los procedimientos generales conocidos para las personas expertas en la técnica. Salvo en las realizaciones expuestas en el presente documento, pueden usarse alternativamente, para sintetizar las diversas porciones del ácido carboxílico de pirroles, otros procedimientos equivalente a los del Esquema 1, según queda ilustrado por los procedimientos generales del presente documento y los ejemplos preparativos que siguen. Los principios generales de química orgánica son descritos en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y en "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001; Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons (1999) y las otras ediciones de este libro.

Para que la presente invención sea comprendida más plenamente, se presentan los siguientes ejemplos preparativos y de ensayo.

#### Ejemplo 1





## ES 2 330 944 T3

### Material

	Material	Pm	Cantidad	Densidad	Moles	Eq.
5	Butanona, 99+% (II-A)	72,11	1,0 kg	0,805	13,87	1,0
	Formato de etilo, 97% (III-A)	74,08	1,54 kg	0,917	20,80	1,5
10	T-butóxido de sodio 30%p en THF	96,11	5,3 L		16,64	1,2
	Tetrahidrofurano	72,11	1,6 L	0,889		

### Procedimiento

- Paso 1: En un matraz de 12 L de tres cuellos de fondo redondo, bajo nitrógeno, equipado con un agitador mecánico, termómetro y un embudo de adición, cargar 1,0 kg de butanona.
- Paso 2: Añadir 1,6 L de tetrahidrofurano a la butanona.
- Paso 3: Enfriar la solución a 5°C-10°C.
- Paso 4: Añadir 1,54 kg de formato de etilo a la solución enfriada.
- Paso 5: A la mezcla, añadir 5,3 L de t-butóxido de sodio al 30% en peso en tetrahidrofurano (Nota 1).
- Paso 6: Agitar la mezcla durante la noche a 22°-26°C (Nota 2).
- Paso 7: Recoger el precipitado mediante filtración por succión.
- Paso 8: Aclarar la torta de filtro con ~ 2.0 L de tetrahidrofurano.
- Paso 9: Aplicar el vacío a la torta de filtro durante 1-2 horas.
- Paso 10: Secar la torta de filtro al vacío elevado durante 16-20 horas.

### Resultados

- Peso: 1,5 kg
- % pureza (p/p o AUC): Véase la Nota 3.
- Rendimiento molar o rendimiento superficial: 80%

### Eficiencia del procedimiento

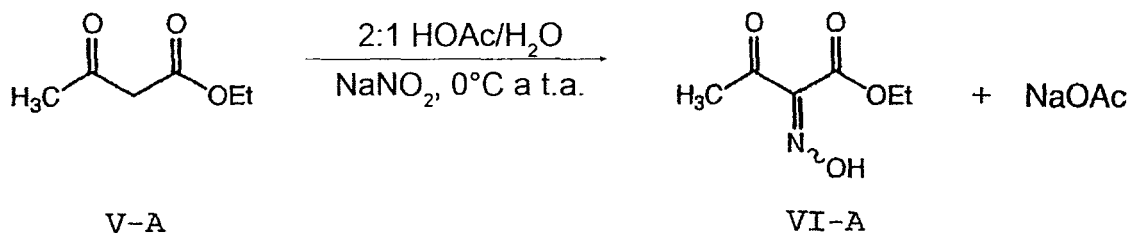
- Paso de volumen máximo - 9,5 L
- Paso de volumen mínimo - 9,5 L

### Notas

- Nota 1 - La adición de t-butóxido de sodio al 30% en peso en tetrahidrofurano se llevó a cabo a lo largo de 2 horas, y no se permitió que la temperatura subiese por encima de los 20°C.
- Nota 2 - Aún no se ha desarrollado un procedimiento analítico para monitorizar el avance de la reacción, pero para seguir el consumo de betationa podrían usarse <sup>1</sup>H NRM o espectroscopia infrarroja.
- Nota 3 - La pureza se confirma normalmente mediante <sup>1</sup>H NMR y es de 90-95% del compuesto deseado (el protón vinílico del producto a 9,0 ppm puede integrarse contra un singlete a 8,4 ppm se cree que procede de la indeseada sal regioisomérica de cetoaldehído sódico). El material también contiene 4-5% de agua, según se determina con un análisis de Karl Fisher.

## ES 2 330 944 T3

### Ejemplo 2



### Materiales

Material	Pm	Cantidad	Densidad	Moles	Eq.
Etilacetoacetato, 99% (V-A)	130,14	1,0 kg	1,021	7,68	1,0
Nitrito de sodio, 97+%	69,0	557 g		8,07	1,05
Ácido acético, glacial, 100%	60,05	2,0 L	1,049		
Agua	18,0	4,0 L			
Éter tert-butil metílico 99+%	88,15	3,5 L	0,740		
Carbonato potásico acuoso al 10%		3,0 L			
Cloruro sódico saturado		2,0 L			

### Detalle del procedimiento

- Paso 1: Preparar una solución acuosa de carbonato potásico al 10%: 300 g de carbonato potásico disueltos en 2,7 L de agua.
- Paso 2: Preparar una solución de cloruro sódico saturada: 529 g de cloruro sódico disueltos en 1,4 L de agua.
- Paso 3: Preparar una solución acuosa de nitrito sódico: 557 g de nitrito sódico disueltos en 1,0 L de agua.
- Paso 4: Preparar una solución de etilacetoacetato/ácido acético glacial: 1,0 kg de etilacetoacetato disuelto en 2,0 L de ácido acético glacial.
- Paso 5: Cargar en un matraz de 3,0 L de tres cuellos de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, termómetro y un embudo de adición, la solución de etilacetoacetato/ácido acético glacial.
- Paso 6: Enfriar la solución a 3°-6°C.
- Paso 7: Añadir la solución acuosa de nitrito sódico a la solución de etilacetoacetato/ácido acético glacial (Nota 1).
- Paso 8: Agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y monitorizar el progreso de la reacción mediante <sup>1</sup>H NMR (Nota 2).
- Paso 9: Diluir la mezcla de la reacción con 3,0 L de agua.
- Paso 10: Extraer la mezcla diluida de la reacción con 3,5 L de éter metílico de ter-butilo.
- Paso 11: Separar las capas.
- Paso 12: Extraer la capa orgánica con 2,0 L de carbonato potásico acuoso al 10% (Nota 3).
- Paso 13: Separar las capas.
- Paso 14: Extraer la capa orgánica con 1,0 L de carbonato potásico acuoso al 10%.

## ES 2 330 944 T3

Paso 15: Separar las capas.

Paso 16: Lavar la capa orgánica con 2,0 L de cloruro sódico saturado.

5 Paso 17: Separar las capas.

Paso 18: Concentrar la capa orgánica para obtener un aceite de color verde.

### 10 Resultados

Peso: 1,2 kg

% pureza (p/p o AUC): 95% AUC

15

Rendimiento molar o rendimiento superficial: 92%

### Analítica

20

Procedimiento: HPLC: Zorbax SB Fenilo; 5  $\mu$ m, 4,6 mm i.d. x 250 mm, 90% H<sub>2</sub>O/10% CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>/0,1% TFA a 10% agua a lo largo de 15 minutos, inyección de 10  $\mu$ L, 1,0 mL/minuto, tiempo de proceso = 20 minutos, temperatura de la columna = 50°C,  $\lambda$  = 214 nm.

25

### Tiempos de retención

30

Pico No.	Asignación	Tiempo de retención	Tiempo de retención Re1
1	Sin caracterizar	8,1 minutos	
2	VI-a	8,4 minutos	

35

### Eficiencia del procedimiento

Paso de volumen máximo: 11 L

40

Paso de volumen mínimo: 4,5 L

### Notas

45

Nota 1: La adición de nitrito sódico se llevó a cabo a lo largo de 90 minutos, y no se permitió que la temperatura subiese por encima de los 25°C.

50

Nota 2: Es típico un tiempo de reacción de 1-2 horas, y la reacción se completa cuando los protones de metileno del etilacetoacetato están ausentes.

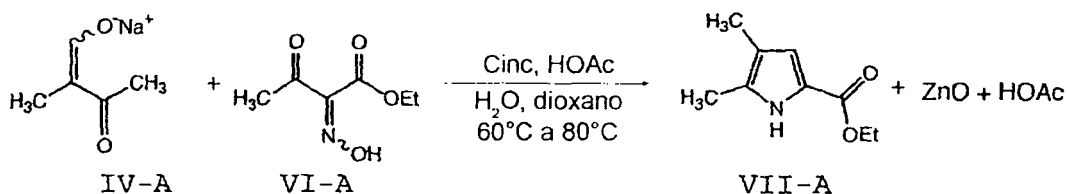
Preparación muestra - 2,0 mL de una alícuota de la reacción diluidos con 2,0 mL de agua y extraídos con 3,0 mL de EtOAc. Separar las capas, concentrar la capa orgánica y diluir con CDCl<sub>3</sub>.

55

Nota 3: La base debería añadir con cautela para evitar una excesiva liberación de gases.

### Ejemplo 3

60



65

## ES 2 330 944 T3

### Material

Material	Pm	Cantidad	Densidad	Moles	Eq.
VI-A, 90%	159,14	697 g		4,38	1,0
IV-a, 95%	122,10	619 g		4,81	1,1
Cinc, 100%	65,37	487 g		7,45	1,7
Ácido acético, glacial, 100%	60,05	763 g	1,049	12,70	2,9
Agua	18,0	7,4 L			
Dioxano	88,11	1,4 L	1,034		
Éter tert-butil metílico	88,15	5,0 L	0,740		

### Detalle del procedimiento

- Paso 1: Preparar una solución acuosa de IV-A: 619 g de IV-A disueltos en 1,5 L de agua.
- Paso 2: Cargar en un matraz de 22 L de tres cuellos de fondo redondo, bajo nitrógeno, equipado con un agitador mecánico, aparato termopar/envoltorio calefactor y un embudo de adición, 697 g de VI-A.
- Paso 3: Añadir 1,4 L de dioxano al VI-A.
- Paso 4: Añadir 3,4 L de agua a la solución.
- Paso 5: Añadir 763 g de ácido acético a la solución.
- Paso 6: Añadir la solución acuosa de IV-a a la mezcla.
- Paso 7: Calentar la mezcla a 58°-60°C.
- Paso 8: Añadir cinc a la mezcla (Nota 1).
- Paso 9: Agitar la mezcla a 80°-82°C y monitorizar el estado de terminación de la reacción mediante HPLC (Notas 2 y 3).
- Paso 10: Enfriar la mezcla a 25°-28°C.
- Paso 11: Extraer la mezcla con 5,0 L de éter metílico de tert-butilo.
- Paso 12: Filtrar la mezcla de dos capas en papel filtro Whatman ordinario (Nota 4).
- Paso 13: Separar las capas.
- Paso 14: Lavar la capa orgánica con 2,5 L de agua.
- Paso 15: Separar las capas.
- Paso 16: Secar la capa orgánica sobre 500 g de sulfato de magnesio (Nota 5).
- Paso 17: Eliminar el sulfato de magnesio por filtración.
- Paso 18: Concentrar el filtrado para obtener un sólido marrón oscuro.
- Paso 19: Secar el sólido al vacío a 40°C durante 16 horas.

## ES 2 330 944 T3

### Resultados

Peso: 512 g

5 % pureza (p/p o AUC): 77% AUC (HPLC)

Rendimiento molar o rendimiento superficial: 54%

### 10 Analítica

En el control del procedimiento

15 HPLC: Zorbax SB Fenilo; 4,6 × 250 mm i.d., 5 μm, 90% agua/10% CH<sub>3</sub>CN/0,1% TFA a 10% agua a lo largo de 15 minutos, velocidad de flujo = 1,0 mL/minuto, inyección de 10 μL, temperatura de la columna = 50°C, λ = 214 nm.

Preparación de la muestra: 3 gotas de la mezcla de la reacción disueltas en 1,0 mL de agua/ CH<sub>3</sub>CN 1:1.

### 20 Tiempos de retención

Pico No.	Asignación	Tiempo de retención	Tiempo de retención Re1
25 1	VI-A	8,5 minutos	
2	VII-a	11,4 minutos	
30 3	Múltiples picos menores sin caracterizar		

### 35 Eficiencia del procedimiento

Paso de volumen máximo - 14 L (Paso 11).

40 Paso de volumen mínimo - 9,0 L (Paso 6).

### Notas

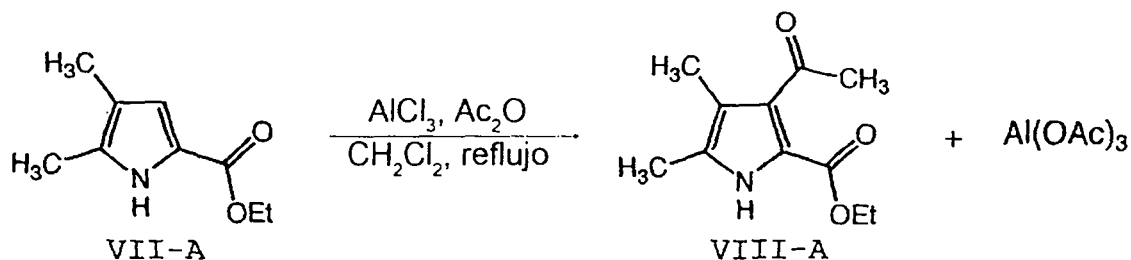
- 45 Nota 1: El cinc es añadido en porciones del 10-15% a lo largo de 90 minutos. La adición de cada porción va acompañada de un aumento de temperatura de 7°-10°C. Antes de la siguiente adición, la temperatura se ajusta a 70°C con un baño de agua fría.
- 50 Nota 2: La mezcla puede refluir o no a esta temperatura, pero la temperatura de reflujo es probablemente de 82° - 85°C.
- Nota 3: La reacción se completa generalmente después de este periodo de agitación de 30 minutos.
- 55 Nota 4: El tiempo de filtrado es dependiente de la cantidad de precipitados inorgánicos y en algunos casos ha requerido 60 minutos.
- Nota 5: A escala, el agente de secado podría sustituirse probablemente mediante un intercambio de disolvente con dicloroetano (el disolvente de la siguiente reacción).

60

65

## ES 2 330 944 T3

### Ejemplo 4



### 15 Materiales

Material	Pm	Cantidad	Densidad	Moles	Eq.
1. VII-A (80%)	167,22	223 g		1,33	1,0
2. Cloruro de aluminio	133,34	1,0 kg		8,0	6,0
3. Anhídrido acético	102,07	408 g	1,082 g/mL	4,0	3,0
4. Diclorometano	84,93	3,0 L			
5. Cloruro sódico saturado		800 mL			

30

### Detalle del procedimiento

- Paso 1: Preparar una solución saturada de cloruro sódico: 220 g de cloruro sódico disueltos en 580 mL de agua.
- Paso 2: Preparar una solución de anhídrido acético/diclorometano: 408 g de anhídrido acético disueltos en 220 mL de diclorometano.
- Paso 3: Preparar una solución de VII-A/diclorometano: 223 g de VII-A disueltos en 1,1 L de diclorometano.
- Paso 4: Cargar 1,0 kg de cloruro de aluminio en un matraz de 12 L de tres cuellos de fondo redondo que esté bajo atmósfera de nitrógeno y esté equipado con un condensador refrigerado por agua, un embudo de adición y termopar.
- Paso 5: Añadir 880 mL de diclorometano al cloruro de aluminio.
- Paso 6: Enfriar la suspensión de cloruro de aluminio/diclorometano a 5°-10°C con un baño de agua helada.
- Paso 7: Añadir una solución de anhídrido acético/diclorometano a la suspensión de cloruro de aluminio (Nota 1).
- Paso 8: Agitar el complejo de cloruro de aluminio/anhídrido acético durante 30 minutos (Nota 2).
- Paso 9: Añadir una solución de VII-A/diclorometano al complejo de cloruro de aluminio/anhídrido acético (Notas 3 y 4).
- Paso 10: Dotar al matraz de 12 L de fondo redondo de un envoltorio calefactor.
- Paso 11: Calentar a reflujo la mezcla de la reacción (34°-37°C) y monitorizar mediante HPLC el consumo de VII-A (Notas 5 y 6).
- Paso 12: Enfriar la mezcla de la reacción a 24°-26°C con un baño de agua fría.
- Paso 13: Transferir la mezcla negra a una garrafa de 10 L.
- Paso 14: Cargar 4,4 L de agua en el recipiente de 12 L.

## ES 2 330 944 T3

Paso 15: Enfriar el agua a 5°-10°C con un baño de agua helada.

Paso 16: Apagar la mezcla VIII-A introduciéndola en el agua (Nota 7).

5 Paso 17: Separar las capas (Nota 8).

Paso 18: Lavar la capa acuosa con 800 mL de diclorometano.

10 Paso 19: Separar las capas.

Paso 20: Combinar las capas orgánicas.

Paso 21: Lavar las capas orgánicas combinadas con 800 mL de cloruro sódico saturado.

15 Paso 22: Separar las capas.

Paso 23: Usando evaporación rotatoria a presión reducida, concentrar la capa orgánica a un sólido negro.

### 20 *Resultados*

Peso: 223 g

25 % pureza (p/p o AUC): 77% AUC

Rendimiento molar o rendimiento superficial: 64% de rendimiento corregido.

### 30 *Analítica*

Procedimiento (HPLC) - Zorbax SB Fenilo; 5  $\mu$ m, 4,6 mm i.d. x 250 mm de longitud, 90% agua/10% ecetonitrilo/0,1% ácido trifluoroacético a 90% de acetonitrilo a lo largo de 15 minutos, tiempo de proceso = 20 minutos, volumen de la inyección = 10  $\mu$ L, velocidad de flujo = 1,0 mL/minuto, temperatura de la columna = 50°C, longitud de onda = 214 nm.

35

### *Tiempos de retención*

Pico No.	Asignación	Tiempo de retención
1	VII-A	11,4 minutos
2	VIII-A	10,6 minutos

45

### *Eficiencia del procedimiento*

50 Paso de volumen máximo - 8,2 L

Paso de volumen mínimo - 1,9 L

### 55 *Notas*

Nota 1: La adición se llevó a cabo gota a gota a lo largo de 25-30 minutos, y no se permitió que la temperatura aumentase por encima de los 27°C.

60 Nota 2: La mezcla debería ser homogénea y de color verde claro.

Nota 3: la adición se llevó a cabo gota a gota a lo largo de 25-30 minutos, y no se permitió que la temperatura aumentase por encima de los 30°C.

65 Nota 4: La mezcla será homogénea y de color negro.

Nota 5: Es típico un tiempo de reacción de 1-2 horas.

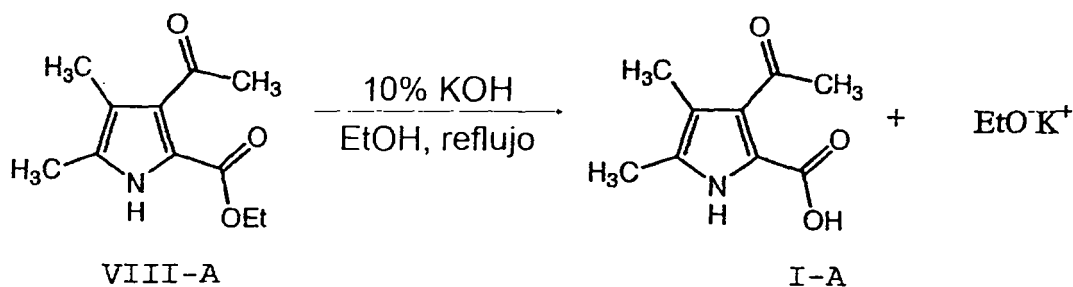
## ES 2 330 944 T3

Nota 6: Preparación de la muestra: 3 gotas de la mezcla de reacción disueltas en 1,0 mL de ecetonitrilo acuoso al 50%. Procedimiento (HPLC): véase bajo la sección Analítica.

Nota 7: El apagado se llevó a cabo gota a gota a lo largo de 2 horas, y no se permitió que la temperatura aumentase por encima de los 27°C.

Nota 8: La mezcla de dos capas será negra, y la superficie de contacto podría no ser clara. Si la superficie de contacto no es clara, entonces es necesaria la eliminación de la capa orgánica por peso.

### Ejemplo 5



### Material

Material	Pm	Cantidad	Moles	Litros	Eq.
VIII-A	209,26	75	0,36		1,0
Hidróxido potásico acuoso al 10%			1,79	1,0	5,0
Alcohol etílico, absoluto (Densidad = 0,790 g/mL)	46,07			0,400	

### Procedimiento

Paso 1: Preparar una solución acuosa de hidróxido potásico al 10%: 100 g de gránulos de hidróxido potásico en 900 mL de agua (Nota 1).

Paso 2: Preparar una solución 2N de ácido clorhídrico: 150 ml de ácido clorhídrico concentrado disueltos en 750 mL de agua (Nota 2).

Paso 3: Cargar 75 g de VIII-A en un matraz de 2,0 L de tres cuellos de fondo redondo.

Paso 4: Añadir 1,0 L de hidróxido potásico acuoso al 10% al VIII-A.

Paso 5: Añadir 75 mL de alcohol etílico a la solución heterogénea.

Paso 6: Calentar la mezcla a 65°-70°C, y monitorizar el progreso de la reacción mediante HPLC (Notas 3 y 4).

Paso 7: Enfriar la mezcla a 20°-25°C.

Paso 8: Añadir 900 mL de ácido clorhídrico 2N a la mezcla (Nota 5).

Paso 9: Enfriar la mezcla precipitada a 15°-20°C y mantener a esa temperatura durante 30 minutos.

Paso 10: Recoger el precipitado por filtración por succión y someter a secado la torta de filtro durante 1 hora.

Paso 11: Rebajar la torta de filtro en 325 mL de alcohol etílico.



## ES 2 330 944 T3

- Paso 12: Calentar la mezcla heterogénea a 55°-60°C durante 30-35 minutos.
- Paso 13: Dejar que la mezcla se enfríe a 20°-25°C y luego mantenerla a 5°-10°C durante la noche (Nota 6).
- 5 Paso 14: Recoger el precipitado marrón mediante filtración por succión.
- Paso 15: Secar el I-a al vacío elevado a temperatura ambiente hasta un peso constante (Nota 7).

### 10 Notas

Nota 1: La disolución del hidróxido potásico es exotérmica, y la solución debería prepararse con enfriamiento.

15 Nota 2: La disolución del ácido clorhídrico concentrado en el agua es exotérmica, y la solución debería prepararse con enfriamiento.

Nota 3: Es típico un tiempo de reacción de 30-60 minutos, y la reacción se completa cuando se consume el material de partida.

20 Nota 4: Procedimiento HPLC: Zorbax SB Fenilo; 5  $\mu$ m, 4,6 mm i.d. x 250 mm de longitud, 90% H<sub>2</sub>O/10% CH<sub>3</sub>CN/0,1% TFA a 10% H<sub>2</sub>O/90% CH<sub>3</sub>CN/0,1% TFA a lo largo de 15 minutos, tiempo de proceso = 20 minutos, inyección de 10  $\mu$ L, velocidad de flujo de 1,0 mL/minuto, temperatura de la columna = 50°C,  $\lambda$  = 214 nm.

25 Tiempo de retención de VIII-a = 10,9 minutos

Tiempo de retención de I-a = 9,7 minutos

También se detectarán impurezas menos intensas sin caracterizar.

30 Preparación de la muestra: 2 gotas de la mezcla de la reacción en ~1.0 mL de CH<sub>3</sub>CH/2-3 gotas de agua.

35 Nota 5: La adición del ácido clorhídrico 2N se llevó a cabo a lo largo de 20-25 minutos. No se permitió que la temperatura aumentase por encima de los 30°C. El pH de la solución ~2,0-4,0 en papel de pH universal. La acidulación excesiva podría causar ensuciamiento y menor recuperación cuantitativa del producto crudo.

Nota 6: Mantener a 5°-10°C podría no ser necesario, pero eso queda por determinar.

40 Nota 7: El I-a es analizado mediante HPLC (véase el procedimiento en la Nota 4), y ha sido objeto de ensayo (proporción porcentual de área) a 98%-100% de pureza.

45 Cualquier realización se aplica a la otra realización.

Aunque los inventores han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que sus ejemplos básicos pueden ser alterados para proporcionar otras realizaciones que utilizan los procedimientos de la presente invención.

50

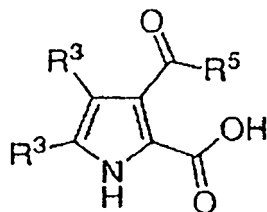
55

60

65

REIVINDICACIONES

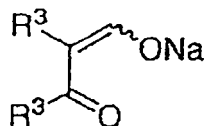
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I-a:



I-a

que comprende

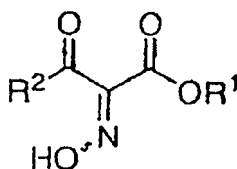
A) combinar una solución acuosa del compuesto de la fórmula IV-a:



IV-a

en la que R<sup>3</sup> es alifático C<sub>1-12</sub>, alquilocicloalifático C<sub>3-12</sub>, alquil-arilo C<sub>3-12</sub>, alquilheteroarilo C<sub>3-12</sub> o alquilocicloalifático C<sub>3-12</sub>, R<sup>5</sup> es alifático C<sub>1-12</sub>, arilo, heteroarilo, alquilocicloalifático C<sub>1-12</sub>, arilo alifático C<sub>1-12</sub>, heteroarilo alifático C<sub>1-12</sub> o alifático-cicloalifático C<sub>1-12</sub>;

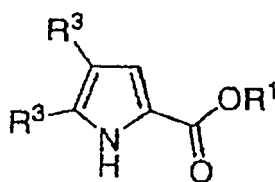
con un compuesto de la fórmula V-a:



V-a

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alifáticos C<sub>1-6</sub> de forma independiente;

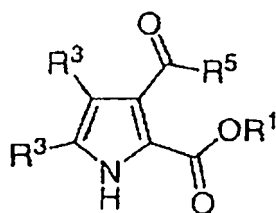
en presencia de cinc y de un disolvente que comprende dioxano y agua y, opcionalmente, otro disolvente adecuado para formar el compuesto de la fórmula VI:



VI

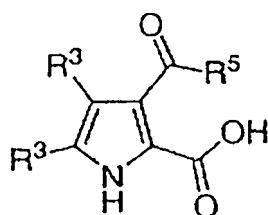
## ES 2 330 944 T3

B) Acilar el compuesto de la fórmula VI con un agente acilante adecuado para formar el compuesto de la fórmula IX:



**IX**

C) Hidrolizar el compuesto de la fórmula IX bajo condiciones de hidrólisis adecuadas para formar el compuesto de la fórmula I-a:



**I-a**

2. El procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con  $R^5-X$  o  $R^5C(=O)-O-C(=O)R^5$  para formar el compuesto de la fórmula IX, en la que

X es un grupo saliente adecuado;

$R^5$  es alifático  $C_{1-12}$ , arilo, heteroarilo, alifático-cicloalifático  $C_{1-12}$ , arilo alifático  $C_{1-12}$ , heteroarilo alifático  $C_{1-12}$  o alifático-cicloalifático  $C_{1-12}$ .

3. El procedimiento conforme a la reivindicación 2, en el que las condiciones de acilación comprenden:

calentar el compuesto con  $AlCl_3$  y  $R^5C(=O)-O-C(=O)R^5$  para formar el compuesto de la fórmula IX.

4. El procedimiento conforme a la reivindicación 3, en el que las condiciones de acilación comprenden:

calentar el compuesto con  $AlCl_3$  y  $AC_2O$  en diclorometano a reflujo para formar el compuesto de la fórmula IX, en la que  $R^5$  es metilo.

5. El procedimiento conforme a la reivindicación 4, en el que las condiciones de hidrólisis comprenden:

una base adecuada, un disolvente adecuado y una temperatura de reacción entre 20-100°C.

6. El procedimiento conforme a la reivindicación 5, en el que la base es  $M(OH)_n$ , en la que M es un metal seleccionado entre el litio, el sodio, el potasio, el cesio, el magnesio y el calcio, y n es 1-2.

7. El procedimiento conforme a la reivindicación 6, en el que el disolvente es un disolvente alcohólico.

8. El procedimiento conforme a la reivindicación 7, en el que la base es KOH, el disolvente es EtOH y la temperatura es la del etanol a reflujo.

9. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de la fórmula IV, el compuesto de la fórmula V y un ácido adecuado se hacen reaccionar en agua y un volumen adecuado de un disolvente orgánico para mantener la mezcla de la reacción en disolución.

## ES 2 330 944 T3

10. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de la fórmula IV, el compuesto de la fórmula V y ácido acético se hacen reaccionar en un volumen adecuado de agua y dioxano para mantener la temperatura interna de la reacción entre 50°C y 80°C.

11. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de la fórmula IV, el compuesto de la fórmula V, agua, dioxano y ácido acético son agitados a entre 50°C y 65°C.

12. El procedimiento conforme a la reivindicación 11, en el que la mezcla de la reacción es removida a entre 58°C y 60°C.

13. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende además el paso de añadir cinc.

14. El procedimiento conforme a la reivindicación 13 que comprende además agitar la mezcla a entre 75°C y 85°C.

15. El procedimiento conforme a la reivindicación 14, en el que la mezcla es agitada a entre 80°C y 85°C.

16. El procedimiento conforme a la reivindicación 15, en el que la mezcla es agitada a entre 80°C y 82°C.

17. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el cinc es añadido en porciones.

18. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que cada  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  de manera independiente.

19. El procedimiento conforme a la reivindicación 18, en el que cada  $R^3$  es alquilo  $C_{1-3}$  de manera independiente.

20. El procedimiento conforme a la reivindicación 19, en el que cada  $R^3$  es metilo de manera independiente.

21. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que cada  $R^2$  y  $R^3$  es, de manera independiente, metilo y  $R^1$  es etilo.

22. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

23. El procedimiento conforme a la reivindicación 22, en el que  $R^5$  es metilo.

24. El procedimiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que cada  $R^3$  y  $R^5$  es, de manera independiente, metilo.

25. El procedimiento conforme a la reivindicación 24, en el que cada  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  es, de manera independiente, metilo y  $R^1$  es etilo.