



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 320 758**

⑯ Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 487/16** (2006.01)

**C07D 471/16** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03814010 .9**

⑯ Fecha de presentación : **16.12.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1575952**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

⑯ Título: **Síntesis de heteroaril acetamidas.**

⑯ Prioridad: **18.12.2002 US 435763 P**

⑯ Titular/es: **MALLINCKRODT Inc.**  
675 McDonnell Blvd, P.O. Box 5840  
St. Louis, Missouri 63134, US

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.05.2009**

⑯ Inventor/es: **Jarvi, Esa, T. y  
Miller, Douglas, C.**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.05.2009**

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

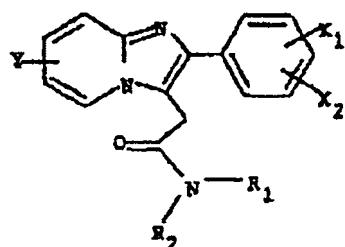
Síntesis de heteroaril acetamidas.

5 La presente solicitud se dirige generalmente a un procedimiento para la síntesis de heteroaril acetamidas.

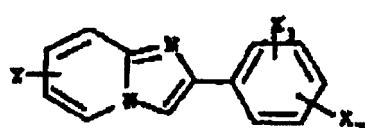
Se han propuesto varios métodos para la preparación de heteroaril acetamidas. En general, difieren en el procedimiento usado para la introducción de la cadena de acetamida.

10 En la patente de Estados Unidos 4.794.185, Rosey *et al.* describen un procedimiento para preparar una imidazopiridina acetamida haciendo reaccionar una imidazopiridina con una dialcoxialquilamida para producir un compuesto intermedio de imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida. El compuesto intermedio se convierte después en una  $\alpha$ -cloracetamida y posteriormente se reduce para producir la deseada imidazopiridina acetamida.

15 El documento EP 0 251 859 describe un procedimiento para la preparación de imidazopiridinas que corresponden a esta fórmula:

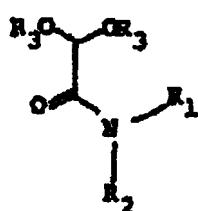


30 en la que los diversos sustituyentes son como se definen en el documento EP 0 251 859, caracterizándose el procedimiento porque se hace reaccionar una imidazopiridina de esta fórmula:

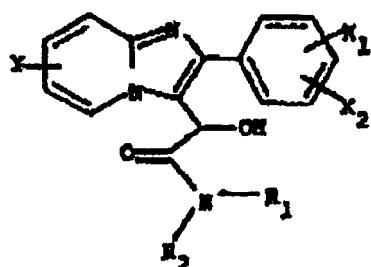


40

con un compuesto de esta fórmula:

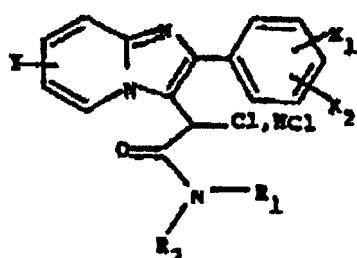


55 a una temperatura de 20 hasta 100°C, en un disolvente o en un ácido, y el compuesto de la siguiente fórmula:



se hace reaccionar después con un compuesto que libera cloro, en un disolvente clorado, y finalmente el compuesto de la siguiente fórmula

5



10

15

se hace reaccionar con un agente reductor para producir el primer compuesto, que se puede convertir en una sal.

### Sumario de la invención

20

Entre los diversos aspectos de la presente invención, está un procedimiento para convertir heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamidas directamente en las correspondientes heteroaril acetamidas. En una realización, el procedimiento comprende hidrogenar la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación.

25

La presente invención se dirige además a un procedimiento para convertir imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxi-acetamidas directamente en las correspondientes imidazopiridina acetamidas. En esta realización, se hidrogena una imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación.

30

En otra realización, se hidrogena  $\alpha$ -hidroxi-zolpidem en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación para producir zolpidem.

### Descripción detallada

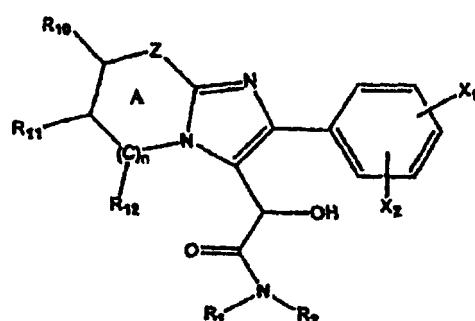
35

Entre los diversos aspectos de la invención, está un procedimiento para preparar heteroaril acetamidas que sean biológicamente activas hidrogenando directamente heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamidas en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador.

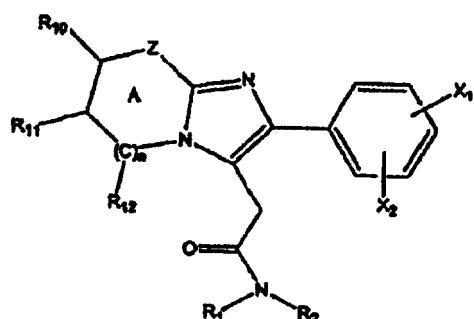
40

En una realización, la heteroaril  $\alpha$ -hidroxi-acetamida de partida está representada por la Fórmula 1 y la heteroaril acetamida producto está representada por la Fórmula 1A.

45



50



Fórmula 1

Fórmula 1A

60

en las que

Z es O, NR<sub>20</sub> o CR<sub>21</sub>;

65

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-5</sub>;

- R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo heterocíclico o carbocíclico, de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, el átomo de carbono al que R<sub>10</sub> está unido, R<sub>20</sub>, y el átomo de nitrógeno al que R<sub>20</sub> está unido, o (ii) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo;
- 10 R<sub>11</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo, o (ii) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo;
- 15 R<sub>12</sub>, si está presente, es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo;
- 20 R<sub>20</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es un anillo heterocíclico o carbocíclico, de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, el átomo de carbono al que R<sub>10</sub> está unido, R<sub>20</sub>, y el átomo de nitrógeno al que R<sub>20</sub> está unido;
- 25 R<sub>21</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

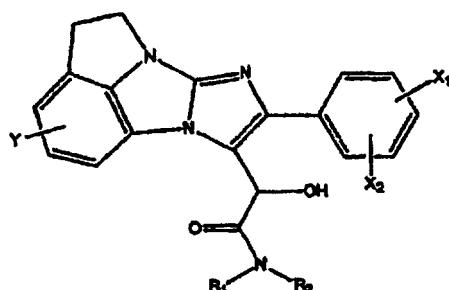
n es 0 o 1;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>; y

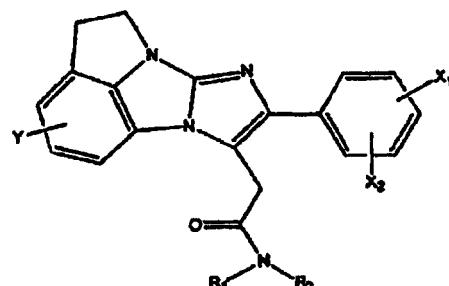
30 cuando Z es CR<sub>21</sub>, el anillo A es aromático.

En otra realización, el material de partida y el producto del procedimiento de la presente invención tienen estructuras de las Fórmulas 1 y 1A, respectivamente, en las que Z es -NR<sub>20</sub>, n es cero, R<sub>20</sub> y R<sub>10</sub> junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo heterocíclico de cinco miembros fusionado al anillo A, y R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo carbocíclico aromático de seis miembros fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 2 y 2A, respectivamente,

40



45 Fórmula 2



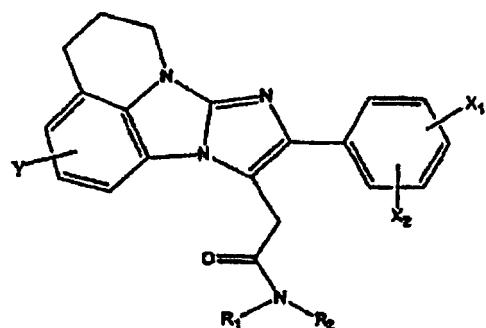
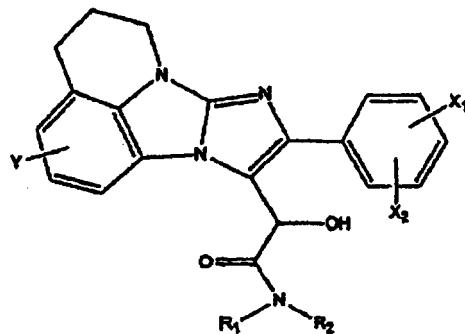
50 Fórmula 2A

55

en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e Y son como se definen previamente. En una realización preferida, cuando el material de partida y el producto corresponden a las Fórmulas 2 y 2A, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-5</sub> e Y es hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>.

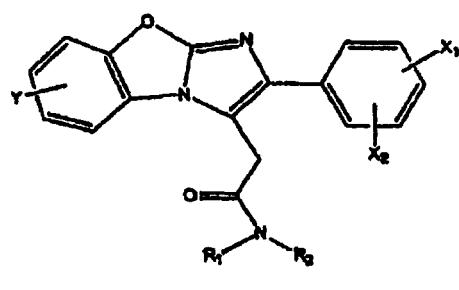
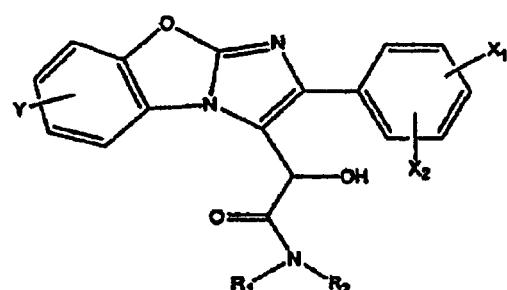
60

En otra realización, el material de partida y el producto del procedimiento de la presente invención tienen las estructuras de las Fórmulas 1 y 1A en las que Z es -NR<sub>20</sub>, n es cero, R<sub>20</sub> y R<sub>10</sub> junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo heterocíclico de seis miembros fusionado al anillo A, y R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo carbocíclico aromático de seis miembros fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 3 y 3A, respectivamente,



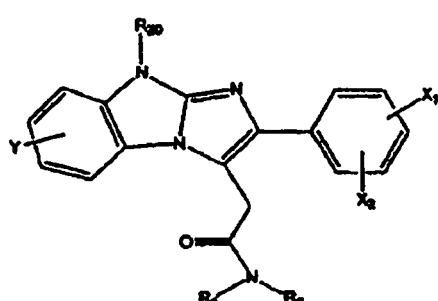
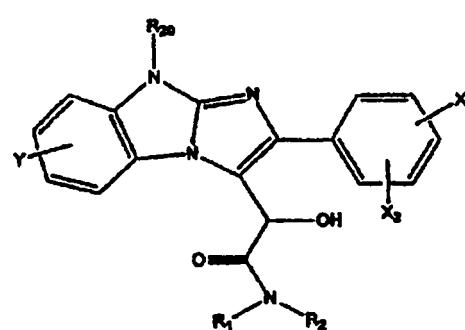
en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  e  $Y$  son como se definen previamente. En una realización preferida, cuando el material de partida y el producto corresponden a las Fórmulas 3 y 3A,  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno o halógeno,  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$  e  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ .

Aún en otra realización, el material de partida y el producto del procedimiento de la presente invención tienen las estructuras de las Fórmulas 1 y 1A en las que  $Z$  es O,  $n$  es cero,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo carbocíclico aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 4 y 4A, respectivamente,



en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  e  $Y$  son como se definen previamente. En una realización preferida, cuando el material de partida y el producto corresponden a las Fórmulas 4 y 4A,  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno o halógeno,  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$  e  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ .

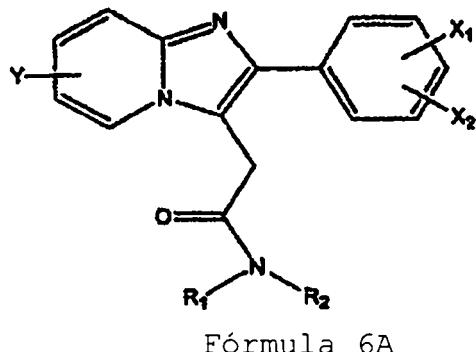
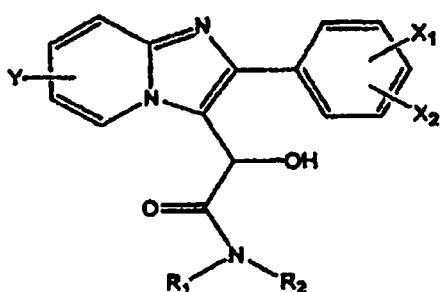
Todavía en otra realización, el material de partida y el producto del procedimiento de la presente invención tienen las estructuras de las Fórmulas 1 y 1A en las que  $Z$  es  $NR_{20}$ ,  $n$  es cero,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo carbocíclico aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 5 y 5A, respectivamente,



en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  e  $Y$  son como se definen previamente. En una realización preferida, cuando el material de partida y el producto corresponden a las Fórmulas 5 y 5A,  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno o halógeno,  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$  e  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ .

En otra realización, el material de partida y el producto del procedimiento de la presente invención tienen las estructuras de las Fórmulas 1 y 1A en las que Z es CR<sub>21</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>21</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub> y n es 1. En esta realización, por ejemplo, el material de partida, una heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida, y el producto, una heteroaril acetamida, pueden corresponder a las Fórmulas 6 y 6A, respectivamente,

5



20

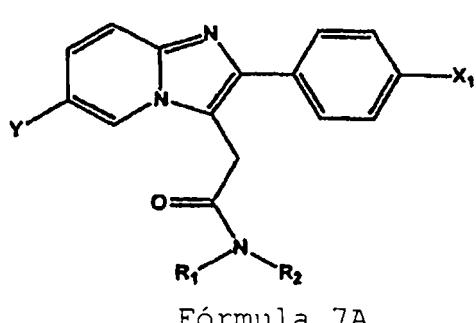
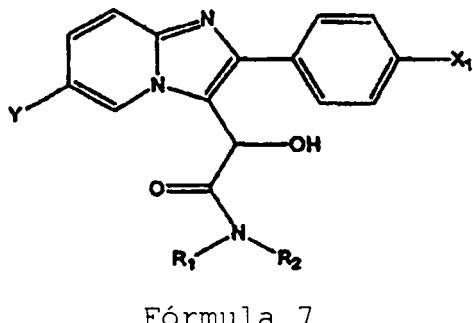
en las que

Y es hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

25 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-5</sub>.

30 En otra realización, la imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida de partida está representada por la Fórmula 7 y la imidazopiridina acetamida producto está representada por la Fórmula 7A,



45

en las que Y, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son alquilo de C<sub>1-4</sub>. En otra realización, Y, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son metilo; el compuesto con estos valores para la Fórmula 7 es conocido como  $\alpha$ -hidroxizolpídem (AHZ).

50

Las heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamidas de las Fórmulas 1-5 se pueden preparar por reacción del derivado imidazo del anillo fusionado apropiado con ácido glioxílico para producir un  $\alpha$ -hidroxiácido, que posteriormente es acetilado, transformado en la  $\alpha$ -acetoxiacetamida, vía una imidazolida, y desacetilada para producir una  $\alpha$ -hidroxiacetamida. Este procedimiento está descrito con más detalle en los documentos U.S. 4.675.323 y FR 2593179.

55

Las imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamidas de las Fórmulas 2-4 y 6-7, generalmente se pueden preparar por reacción del derivado imidazo apropiado con N,N-dimetil-2,2-dimetoxiacetamida o N,N-dimetil-2,2-dietoxiacetamida para producir la imidazo  $\alpha$ -hidroxiacetamida usada como material de partida en la presente invención. Este procedimiento está descrito con más detalle en los documentos U.S. 4.794.185, U.S. 5.512.590, WO 00/08021, FR 2700546 y FR 2741073.

60

En general, cada uno de los productos, es decir, los compuestos de las Fórmulas 1A-7A, se pueden formar mediante la hidrogenación directa de los compuestos de las Fórmulas 1-7, respectivamente, en presencia de hidrógeno gas, un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación.

65

El catalizador de hidrogenación es típicamente un catalizador sólido en cualquier forma que sea apropiada y eficaz para conseguir las reacciones de hidrogenación de la invención. En una realización, el catalizador es un catalizador de metal precioso. Por ejemplo, el catalizador puede ser un catalizador de platino, paladio, rutenio, osmio, iridio o rodio, o una combinación de los mismos. En otra realización, el catalizador es un catalizador de metal del grupo del platino.

Por ejemplo, el catalizador puede ser un catalizador de paladio o platino. Aún en otra realización, preferiblemente el catalizador es un catalizador de paladio.

5 El catalizador puede estar soportado sobre carbono, sulfato de bario, alúmina, carbonato de estroncio, carbonato de calcio y los similares. Así, por ejemplo, los catalizadores incluyen paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, paladio sobre carbonato de estroncio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre carbonato de calcio y los similares. En otra realización de la invención, preferiblemente los catalizadores de paladio son paladio sobre sulfato de bario y paladio sobre carbono, particularmente paladio sobre sulfato de bario.

10 El haluro usado en el procedimiento puede ser un ion fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. En una realización, preferiblemente, el haluro usado en el procedimiento es cloruro o bromuro. En otra realización, preferiblemente el haluro es bromuro.

15 La fuente de haluro puede ser cualquier sal que no interfiera con las etapas de purificación. Por ejemplo, la fuente de haluro puede ser un haluro de metal alcalino, haluro de metal alcalinotérreo, haluro de metal de transición, sal de haluro de un catión orgánico, o los similares. En una realización, la fuente de haluro es un bromuro de metal alcalino, cloruro de metal alcalino, bromuro de metal alcalinotérreo, cloruro de metal alcalinotérreo, bromuro de metal de transición, cloruro de metal de transición, sal de bromuro o cloruro de un catión orgánico, o los similares. En otra realización, la fuente de haluro es una sal de bromuro donde el catión no interfiere con la purificación de los compuestos de las fórmulas 1A-7A. En una realización particular, la fuente de haluro es LiBr, NaBr, KBr, MgBr<sub>2</sub>, CaBr<sub>2</sub> o NH<sub>4</sub>Br. Todavía en otra realización, la fuente de haluro es LiBr o KBr.

20 En general, el ácido fuerte o mezcla de ácidos fuertes tiene preferiblemente un pKa aproximado (con relación al agua) de alrededor de -9 o menos. Además, después de que el material de partida de las Fórmulas 1-7, el ácido fuerte, el haluro, el catalizador y el disolvente se carguen en el recipiente de reacción, la mezcla de reacción tiene preferiblemente una concentración de cloruro o bromuro de alrededor de  $2,1 \times 10^{-5}$  M hasta  $1,8 \times 10^{-4}$  M o menor. La evidencia experimental hasta la fecha muestra generalmente que una mayor concentración de haluro impacta negativamente en el rendimiento de la reacción. En una realización de la invención, el ácido fuerte es ácido sulfúrico, ácido perclórico o una mezcla de ácidos sulfúrico y perclórico. En otra realización, el ácido fuerte, preferiblemente, es ácido sulfúrico. Sin estar ligados por la teoría, la adición del ácido fuerte y el haluro a la reacción se cree que actúa para impedir reacciones secundarias tales como la reducción de los dobles enlaces carbono-nitrógeno.

25 El procedimiento se puede llevar a cabo ventajosamente en ácido carboxílico o disolventes alcohólicos. Por ejemplo, el disolvente puede ser metanol, etanol, n-propanol, ácido fórmico, ácido acético, ácido etanoico, ácido propiónico, y los similares, o sus mezclas. En una realización, el disolvente es un ácido carboxílico. En otra realización, el disolvente es ácido acético.

30 La fuente de hidrógeno para la reacción de hidrogenación es preferiblemente hidrógeno gas. La presión del gas estará típicamente dentro del intervalo de alrededor de 101,3 hasta 405,2 kPa. En una realización, el intervalo de presión es desde alrededor de 101,3 hasta 303,9 kPa. En otra realización de la invención, el intervalo de presión es desde alrededor de 202,6 hasta 283,6 kPa.

35 La temperatura de reacción del procedimiento no es estrechamente crítica y típicamente está dentro del intervalo de alrededor de 40-100°C, preferiblemente de alrededor de 50-80°C, y lo más preferiblemente de alrededor de 70-75°C.

40 45 Generalmente, cualquier recipiente de reacción que pueda resistir la presión, la temperatura y las propiedades corrosivas de la mezcla de reacción se puede usar para llevar a cabo el procedimiento de la invención.

50 En una realización, el producto final se obtiene por filtración usando técnicas conocidas en la técnica. En otra realización, el método de filtración es vertiendo el producto de reacción en agua y añadiendo hidróxido sódico o hidróxido amónico al 20% hasta un pH de alrededor de 7-8 y filtrando para dar el producto deseado.

## Definiciones

55 A menos que se indique de otro modo, los grupos alquilo descritos en esta memoria descriptiva son preferiblemente alquilo inferior que contienen desde uno hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cílicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y los similares.

60 A menos que se indique de otro modo, los grupos alquenilo descritos en esta memoria descriptiva son preferiblemente alquenilo inferior que contienen desde dos hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cílicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y los similares.

65 A menos que se indique de otro modo, los grupos alquinilo descritos en esta memoria descriptiva son preferiblemente alquinilo inferior que contienen desde dos hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y los similares.

El término “aromático”, como se usa en esta memoria descriptiva solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos, opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen desde 6 hasta 14 átomos en la porción del anillo. El término “aromático” abarca los grupos “arilo” y “heteroarilo” definidos más adelante.

5 Los términos “arilo” o “ar”, como se usan en esta memoria descriptiva solos o como parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos homocíclicos, opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen desde 6 hasta 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Los arilos más preferidos son el fenilo y fenilo sustituido.

10 La expresión “ácido carboxílico” se refiere a un compuesto  $RC(O)OH$  donde R puede ser hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, sustituido o no sustituido, arilo sustituido. Ácidos carboxílicos ejemplares son ácido fórmico, ácido acético, ácido etanoico, ácido propiónico y los similares.

15 Los términos “halógeno” o “halo”, como se usan en esta memoria descriptiva solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término “haluro” se refiere a iones fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

20 El término “heteroátomo” significará átomos distintos de carbono e hidrógeno.

Los términos “heterociclo” o “heterocíclico”, como se usan en esta memoria descriptiva, solos o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 hasta 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula mediante un carbono o heteroátomo. Grupos heterociclo ejemplares incluyen compuestos heteroaromáticos tales como furilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo y los similares. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxi, hidroxi protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

35 El término “heteroarilo”, como se usa en esta memoria descriptiva, solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo preferiblemente tiene 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 hasta 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Heteroarilos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, y los similares. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxi, hidroxi protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

45 Los términos “hidrocarburo” e “hidrocarbilo”, como se usan en esta memoria descriptiva describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos restos incluyen también restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifático o cíclico, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique de otro modo, estos restos comprenden preferiblemente 1 hasta 20 átomos de carbono.

50 Los restos “hidrocarbilo sustituido” descritos en esta memoria descriptiva son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxo, ariloxi, hidroxi, hidroxi protegido, acilo, aciloxi, nitrógeno, amino, amido, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

55 La expresión “catalizador de metal precioso” se refiere a un catalizador de metal sólido en cualquier forma apropiada y eficaz para llevar a cabo las reacciones de hidrogenación de la presente invención. Catalizadores de metal precioso ejemplares y preferidos incluyen platino, paladio, rutenio, osmio, iridio o rodio, y los similares, o mezclas de los mismos.

60 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

### Ejemplos

65 Generalmente, se usó un reactor Parr agitado para las reacciones bajo hidrógeno, a menos que se mencione un aparato de sacudidas Parr. La velocidad de agitación fue la misma en todos los experimentos y se estimó que era alrededor de 300 rpm.

# ES 2 320 758 T3

## Ejemplo 1

### Conversión de alfa-hidroxizolpidem en zolpidem base

5

10

15

20

25

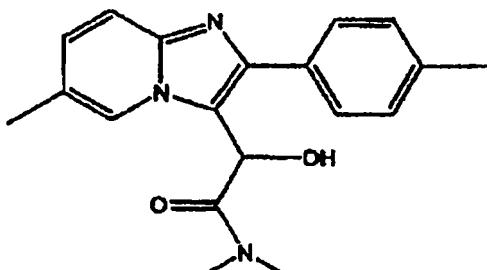
30

35

40

45

50



AHZ

Se preparó alfa-hidroxizolpidem (AHZ) por procedimientos similares a los de la patente de Estados Unidos 4.794.185. Muestras de este AHZ pueden tener ion cloruro en ellas, hasta 0,5% en peso. El ion cloruro tiene efecto sobre la reducción. Se lavaron muestras con agua hasta que la concentración de cloruro (como NaCl) fue tan baja como fuera posible, en la zona de 0,04% de cloruro en peso.

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido hasta 40 ml con ácido acético glacial (ésta se usó para varios experimentos). Se pesó aparte una muestra de AHZ de bajo contenido en cloruro, 1,50 g, en el inserto de vidrio de un reactor agitado Parr (450 ml de volumen de reactor). A esto se añadieron 37 ml de ácido acético glacial, seguido por 3,0 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (que contenía 0,51 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se arremolinó hasta que se disolvió el sólido. A esto se añadieron 25  $\mu$ l de LiBr 1,4 M en agua. La muestra se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier sólido en la parte del vidrio. Después, se añadieron 260 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub> (Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno hasta una presión de 68,95 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó hasta una presión de 137,9-172,4 kPa de hidrógeno y se puso en marcha el agitador a una velocidad media. El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. Cuando la reacción hubo alcanzado 60-70°C, se ajustó el sistema hasta una presión de 241,3 kPa de hidrógeno. Se cerró la entrada de más hidrógeno en una reacción a esta escala. La reacción se desarrolló durante 21 horas. En general, unas pocas horas después de no haber cambio en la presión de hidrógeno son suficientes para una reacción esencialmente completa. La mezcla se dejó enfriar hasta 20-40°C. Después se ventiló el reactor, se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados. Se usó un total de 6 ml de ácido acético glacial para enjuagar y transferir la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibra (fibra de vidrio) Whatman. El filtrado se vertió en 80 ml de agua enfriada con hielo, con agitación. Se añadió lentamente hidróxido amónico, aproximadamente 50 ml, hasta un pH > 8. La mezcla se agitó diez minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era 98,2% de zolpidem base por pureza por área por HPLC. El rendimiento fue típicamente 90%.

Ejemplos desarrollados mediante el anterior procedimiento se dan en la tabla de más adelante. Los reactivos están todos en las cantidades descritas en el ejemplo 1, excepto para la sal de bromuro. Se usaron reactivos de calidad AR. La cantidad total de solución de sal usada se lista en la tabla. Los productos con pureza de al menos 69% se recristalizaron en isopropanol, como en el ejemplo 1, para dar zolpidem de pureza >95%.

REDUCCIONES DE ALFA-HIDROXIZOLPIDEM A ZOLPIDEM BASE					
Ejemplo	Solución acuosa de sal de bromuro	Rendimiento %	Porcentaje de área de zolpidem en HPLC	Porcentaje de área de AHZ en HPLC	Tiempo de reacción, h
1	25 $\mu$ l de LiBr 1,4 M	90	98,2	0,2	21
2	50 $\mu$ l de LiBr 1,4 M	90	95,3	0,6	6
3	15 $\mu$ l de LiBr 1,4 M	88	69,6	9,2	22
4	25 $\mu$ l de NaBr 1,4 M	91	92,3	1,6	5
5	35 $\mu$ l de KBr 1,4 M	91	98,5	0,4	6

## ES 2 320 758 T3

### Ejemplo 6

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido hasta 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó aparte una muestra de AHZ de bajo contenido de cloruro, 3,00 g. A esto se añadieron 37 ml de ácido acético glacial, seguido por 6,0 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se arremolinó hasta que se disolvió el sólido. A la mezcla se añadieron 30  $\mu$ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier solución en la parte del vidrio. Después, se añadieron 267 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub> (Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces.

5 Se añadió hidrógeno hasta una presión de 68,95 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó hasta una presión de 137,9-172,4 kPa de hidrógeno y se puso en marcha el agitador a una velocidad media. El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. Cuando la reacción hubo alcanzado 60-70°C, se ajustó el sistema hasta una presión de 206,9-241,3 kPa de hidrógeno. Se cerró la entrada de más hidrógeno en una reacción a esta escala. La reacción se desarrolló a 70°C al menos hasta que no hubo más cambio de presión, en este caso 17 horas. Después de la reacción,

10 15 la mezcla se dejó enfriar hasta 20-40°C. Se ventiló el reactor, se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados. Se usó un total de 8 ml de ácido acético glacial para enjuagar y transferir la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibra Whatman. El filtrado se vertió en 100 ml de agua enfriada con hielo, con agitación. Se añadió lentamente hidróxido amónico, 55 ml, hasta un pH > 8. La mezcla se agitó diez minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era 98,4% de zolpidem base por pureza por área por HPLC. El rendimiento fue 92%.

20

### Ejemplo 7

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido hasta 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó aparte una muestra de AHZ de bajo contenido de cloruro, 4,50 g. A esto se añadieron 35 ml de ácido acético glacial, seguido por 9,0 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se arremolinó hasta que se disolvió el sólido. A ésto añadieron 45  $\mu$ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier sólido en la parte del vidrio. Después, se añadieron 400 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub> (Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno hasta una presión de 68,95 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó hasta una presión de 172,4 kPa de hidrógeno y se puso en marcha el agitador a una velocidad media. El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. Cuando la reacción alcanzó 60-70°C, se ajustó el sistema hasta una presión de 241,3 kPa de hidrógeno. Se cerró la entrada de más hidrógeno en una reacción a esta escala. La reacción se desarrolló a 70°C

25 30 35 durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta 20-40°C con agitación. Se ventiló el reactor, se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados. Se usó un total de 10 ml de ácido acético glacial para enjuagar y transferir. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibra Whatman. El filtrado se vertió en 130 ml de agua enfriada con hielo, con agitación. Se añadió lentamente hidróxido amónico, 60 ml, hasta un pH > 8. La mezcla se agitó diez minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era 88,9% zolpidem base por pureza por área por HPLC y contenía algo de AHZ sin reaccionar (4,8%). El rendimiento fue 97%.

### Ejemplo 8

#### 45 Recristalización de zolpidem crudo

Algunas muestras eran bastante puras como producto crudo, pero algunas eran sólo alrededor de 70% puras; ambos tipos se recristalizaron en isopropanol.

50 Una muestra de 5,9 g de zolpidem base crudo de 73% de pureza (las impurezas eran principalmente AHZ y AHZ-O-acetato) se recristalizó en 40 ml de isopropanol, agitándolo mientras se dejaba enfriar. La filtración dio 2,7 g de zolpidem, 98,4% de pureza por área por HPLC.

55 Una muestra de 2,56 g de zolpidem base (95% de pureza) se recristalizó en 14 ml de isopropanol para dar 2,02 g (80% de recuperación) de zolpidem, 97,6% de pureza.

Una muestra de 14,4 g de zolpidem (97% de pureza por área por HPLC) se recristalizó en 86 ml de isopropanol. La mezcla se dejó enfriar con agitación hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se usó para lavar el sólido restante del matraz. La torta del filtro se lavó con 7 ml de isopropanol para dar 10,3 g de un sólido blanco, 99,2% de zolpidem por área por HPLC (254 nm en detector UV).

### Ejemplo 9

#### α-hidroxi-zolpidem-O-acetato

65 El O-acetato de AHZ se produjo junto con el zolpidem producto durante al transcurso de las hidrogenaciones anteriores (ejemplos 1-7) y se puede detectar en el producto en pequeñas cantidades. Simplemente calentando AHZ en ácido acético glacial con la cantidad típica de ácido sulfúrico presente convertirá la mayor parte de él en el ace-

## ES 2 320 758 T3

tato en pocas horas a 70°C. No obstante, para obtener una muestra limpia para el ejemplo 10 se siguió el siguiente procedimiento.

Una muestra de 3,00 g de AHZ, 1,50 ml de trietil-amina, 15 ml de diclorometano y 130 mg de 4-dimetilamino-piridina se agitaron en un baño de hielo. Se añadió cloruro de acetilo, 0,75 ml, y la mezcla de agitó durante la noche, bajo nitrógeno, dejando fundir el hielo y llegar la reacción hasta temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de diclorometano seguido por 5 ml de NaOH 1 M. El pH fue > 11. La mezcla se separó y el diclorometano se secó con sulfato magnésico. El diclorometano se evaporó y el residuo se agitó con 80 ml de acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó dos veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó y se dejó bajo alto vacío durante unas pocas horas para dar 2,6 g del producto deseado. La NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) muestra picos aromáticos a valores de δ de 8,47 (ancho, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), así como picos de metilo desde 2,3-2,9 (15 H total), con el CH<sub>3</sub> del acetato a δ 2,3.

### Ejemplo 10

#### *Zolpidem*

Se disolvió una muestra de 1,57 g del O-acetato del ejemplo 9 en 37 ml de ácido acético glacial y a esto se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico (3 ml de solución en ácido acético), seguido por 25 μl de solución (acuosa) de NaBr 1,4 M y 263 mg de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se desarrolló a una presión de 206,9-275,8 kPa de la manera usual durante 7 horas. Se añadió hidrógeno, según se necesitaba, cuando la presión estaba próxima a 206,9 kPa. El tratamiento de la manera usual dio 1,13 g (86% de rendimiento). El análisis por HPLC indicó 74,4% de zolpidem, 15,6% del material de partida y 4,7% de AHZ. El producto crudo se recristalizó en isopropanol para dar zolpidem.

### Ejemplo 11

#### *α-hidroxi-zolpidem-O-propionato*

Una mezcla de 4,00 g de AHZ, 2,08 ml de trietil-amina, 20 ml de diclorometano y 185 mg de 4-dimetilamino-piridina se agitó en un baño de hielo. Se añadió cloruro de propionilo, 1,20 ml, y la mezcla de agitó durante la noche, bajo nitrógeno, dejando que fundiera el hielo y la reacción llegara hasta temperatura ambiente. Después, se añadieron 5 ml de agua seguido por 0,5 ml de NaOH 1 M. El pH fue 8,2. La mezcla se separó la solución en diclorometano se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se agitó con 40 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua. El acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó en un evaporador rotativo hasta obtener un sólido. Se dejó bajo alto vacío durante unas pocas horas para dar 4,2 g del producto deseado.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,6 (m, acoplamiento geminal, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

### Ejemplo 12

#### *Zolpidem*

Se disolvió una muestra de 1,66 g del O-propionato del ejemplo 11 en 40 ml de ácido acético glacial y a esto se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico (3 ml de solución en ácido acético), seguido por 35 μl de solución (acuosa) de NaBr 1,4 M y 262 mg de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se desarrolló a una presión de 206,9-275,8 kPa de la manera usual durante 12,5 horas. El hidrógeno se mantuvo a una presión de 206,9-275,8 kPa añadiéndolo desde la bombona periódicamente. El tratamiento de la manera usual dio 1,32 g (97% de rendimiento). El análisis por HPLC indicó 95,3% de zolpidem, 0,8% de material de partida y 1,0% de AHZ, así como otros picos. El producto crudo se recristalizó en isopropanol para dar zolpidem.

### Ejemplo 13

#### *Zolpidem*

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido hasta 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó aparte una muestra de AHZ de bajo contenido de cloruro, 7,5 g. A esto se añadieron 30 ml de ácido acético glacial, seguido por 15 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se arremolinó hasta que se disolvió el sólido. A ésto añadieron 54 μl de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier sólido en la parte del vidrio. Después, se añadieron 406 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub> (Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno hasta una presión de 68,95 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó hasta una presión de 172,4 kPa de hidrógeno y se puso en marcha el agitador a una velocidad media. El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. Cuando la reacción ha alcanzado 60-70°C, se ajustó el sistema hasta una presión de 255,1 kPa de hidrógeno. Se cerró la válvula de hidrógeno y se añadió hidrógeno periódicamente para mantener una presión de 206,9-275,8 kPa. La reacción se desarrolló a 70°C durante 14 horas. Después de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta 31°C con agitación. Se ventiló el reactor, se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. La mezcla se vertió en

## ES 2 320 758 T3

un vaso de precipitados. Se usó un total de 10 ml de ácido acético glacial para enjuagar y transferir la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibra Whatman. El filtrado se vertió en 150 ml de agua enfriada con hielo, con agitación, seguido por un enjuagado del vaso con 20 ml de agua en el mismo. El pH era 1,1. Durante el ajuste del pH, se añadieron 50 ml de agua para ayudar a agitar la mezcla inicialmente espesa.

5 Se añadió lentamente hidróxido amónico, 70 ml, hasta un pH > 9. La mezcla se agitó 20 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era 98,3% zolpidem base por pureza por área por HPLC. El rendimiento fue 87%.

### Ejemplo 14

#### 10 *Zolpidem*

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido hasta 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó aparte una muestra de AHZ de bajo contenido de cloruro, 9,0 g. A esto se añadieron 30 ml de ácido acético glacial, seguido por 15 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético ( contenía 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado).

15 A ésto añadieron 65  $\mu$ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier sólido en la parte del vidrio. Después, se añadieron 481 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub> (Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno hasta una presión de 68,95 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó hasta una presión de 172,4 kPa de hidrógeno y se puso en marcha el agitador a una velocidad media.

20 El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. Cuando la reacción ha alcanzado 70°C, se mantuvo el sistema a una presión de 206,9-275,8 kPa de hidrógeno. La reacción se desarrolló a 70°C durante 14 horas. Después de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta 31°C con agitación. Se ventiló el reactor, se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados. Se usó un total de 10 ml de ácido acético glacial para enjuagar y transferir la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de

25 microfibra Whatman. El resto del tratamiento fue como en el ejemplo 13. El producto, 91% de rendimiento, era 95,0% puro por HPLC.

### Ejemplo 15

#### 30 *Zolpidem*

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido hasta 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó aparte una muestra de AHZ de bajo contenido de cloruro, 9,0 g. A esto se añadieron 30 ml de ácido acético glacial, seguido por 18 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético ( contenía 3,0 ml de ácido sulfúrico concentrado).

35 A ésto añadieron 65  $\mu$ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier sólido en la parte del vidrio. Después, se añadieron 483 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub> (Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno hasta una presión de 68,95 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó hasta una presión de 172,4 kPa de hidrógeno y se puso en marcha el agitador a una velocidad media.

40 El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. Cuando la reacción ha alcanzado 70°C, se mantuvo el sistema a una presión de 206,9-275,8 kPa de hidrógeno. La reacción se desarrolló a 70°C durante 14 horas. Después de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta 31°C con agitación. Se ventiló el reactor, se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados. Se usó un total de 10 ml de ácido acético glacial para enjuagar y transferir la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de

45 microfibra Whatman. El resto del tratamiento fue como en el ejemplo 13. El producto, 91% de rendimiento, era 97,8% puro por HPLC.

### Ejemplo 16

50 Se disolvió una muestra de 1,00 g de AHZ en 25 ml de AcOH. Se añadió ácido sulfúrico, 0,34 ml, en ácido acético (1 ml de solución), seguido por 50  $\mu$ l de solución acuosa 1,4 M de NaCl y 175 mg de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se desarrolló a 70°C y una presión de 137,9 kPa en un aparato de sacudidas Parr durante 4,5 horas. La filtración y el tratamiento acuoso hasta un pH básico dio el producto crudo. La HPLC de éste indicó que 36% del producto era zolpidem.

#### 55 Ejemplo 17

Se disolvió una muestra de 1,00 g de AHZ en 25 ml de AcOH. Se añadió ácido sulfúrico, 0,34 ml, en ácido acético (1 ml de solución), seguido por 4,0 mg de cloruro de colina (Aldrich) y 170 mg de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se desarrolló a 70°C y una presión de 137,9-206,9 kPa en un aparato de sacudidas Parr durante cuatro horas. La filtración y el tratamiento acuoso hasta un pH básico dio el producto crudo, 0,87 g. La HPLC del producto crudo indicó que 64% del producto era zolpidem.

### Ejemplo 18

#### 65 Ejemplo 19

Se pesó aparte una muestra de AHZ, 1,50 g. A ésta se añadieron 45 ml de ácido acético glacial, seguido por 2,01 g de ácido perclórico ACS al 70% y 35  $\mu$ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se arremolinó para asegurar la mezcla y para lavar cualquier sólido en la parte del vidrio. Después, se añadieron 260 mg de catalizador de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>.

## ES 2 320 758 T3

(Engelhard). El reactor se cerró y se colocó en una manta de calentamiento. A través de las válvulas apropiadas, el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno y se mantuvo a una presión de 103,4-137,9 kPa. El sistema se calentó hasta 70°C y se controló usando un termopar. La reacción se desarrolló durante 5 horas. El tratamiento acuoso con amoniaco dio una goma. La extracción con diclorometano dio el producto crudo. La 5 HPLC indicó que 35% del producto era zolpidem base.

### Ejemplo 19

Se disolvió una muestra de 1,00 g de AHZ en 25 ml de AcOH. Se añadió ácido sulfúrico, 0,34 ml, en ácido 10 acético (1 ml de solución), seguido por 25  $\mu$ l de solución acuosa 0,95 M de NaF y 175 mg de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se desarrolló a 70°C y una presión de 137,9-206,9 kPa en un aparato de sacudidas Parr durante cinco horas. La filtración y el tratamiento acuoso hasta un pH básico dio el producto crudo, una goma. La HPLC de ésta indicó que 29% del producto era zolpidem. También estaban presentes AHZ, 23%, y AHZ-O-acetato, 34%.

### Ejemplo 20

Se disolvió una muestra de 3,00 g de AHZ en 40 ml de ácido fórmico al 96%. Se añadió ácido sulfúrico, 1,86 g, seguido por 30  $\mu$ l de solución acuosa 1,4 M de NaBr y 268 mg de Pd al 5%/BaSO<sub>4</sub>. La hidrogenación se desarrolló a 70°C y una presión de 206,9-275,8 kPa durante 5 horas. La mezcla se filtró y lavó con 4 ml de ácido fórmico. El 20 filtrado se vertió en 120 ml de agua seguido por un enjuagado con 20 ml de agua. Se añadió hidróxido amónico hasta un pH por encima de 8. La mezcla se extrajo con 100 ml de diclorometano seguido por 50 ml más de diclorometano. El diclorometano se separó y evaporó para dar un aceite que solidificó hasta 2,59 g. El análisis por HPLC indicó 78% de zolpidem base y 18% de AHZ.

25 A la vista de lo anterior, se verá que se consiguen varios objetados de la invención y se alcanzan otros resultados ventajosos.

Como se podrían hacer diversos cambios en los métodos anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se 30 pretende que toda la materia contenida en la anterior descripción o mostrada en los dibujos que se acompañan se interpretará como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

35

40

45

50

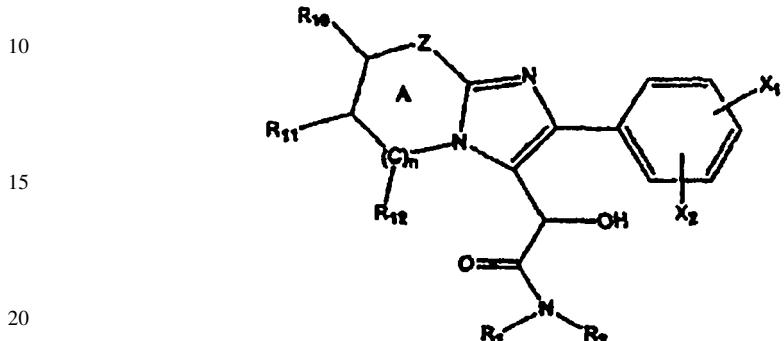
55

60

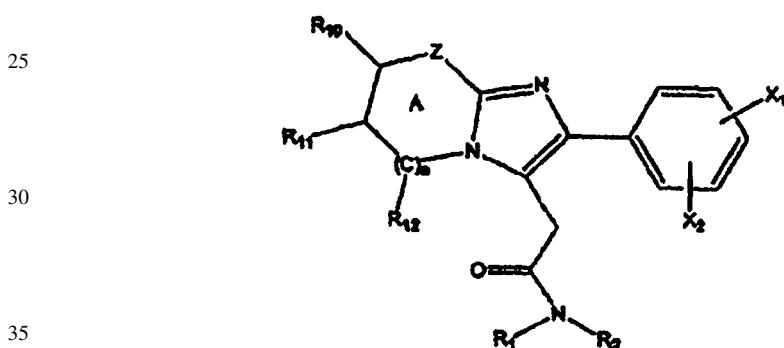
65

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una heteroaril acetamida a partir de una heteroaril  $\alpha$ -hidroxi-acetamida, comprendiendo el procedimiento hidrogenar directamente la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador, teniendo la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida la estructura de la Fórmula 1 y teniendo la heteroaril acetamida la estructura de la Fórmula 1A:



Fórmula 1



Fórmula 1A

en las que

40 Z es O, NR<sub>20</sub> o CR<sub>21</sub>;

45 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-;

50 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o hidrocarbilo;

55 R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo heterocíclico o carbocíclico, de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, el átomo de carbono al que R<sub>10</sub> está unido, R<sub>20</sub>, y el átomo de nitrógeno al que R<sub>20</sub> está unido, o (ii) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo;

60 R<sub>11</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo, o (ii) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo;

65 R<sub>12</sub>, si está presente, es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo carbocíclico, aromático, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, y los átomos de carbono a los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> están unidos, opcionalmente sustituido con Y en una posición sustituible del mismo;

70 R<sub>20</sub> es alquilo de C<sub>1-5</sub> o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es un anillo heterocíclico o carbocíclico, de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, fusionado al anillo A que comprende R<sub>10</sub>, el átomo de carbono al que R<sub>10</sub> está unido, R<sub>20</sub>, y el átomo de nitrógeno al que R<sub>20</sub> está unido;

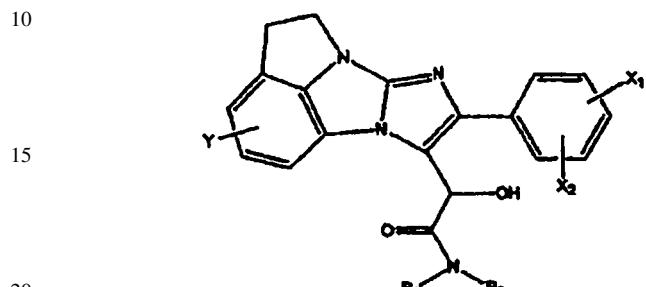
75 R<sub>21</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>;

n es 0 o 1;

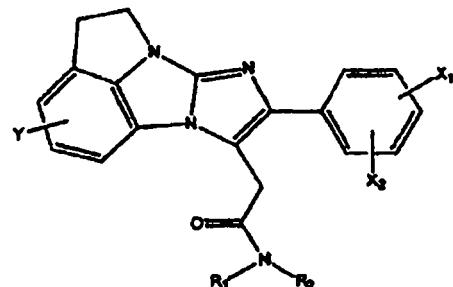
cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>; y

5 cuando Z es CR<sub>21</sub>, el anillo A es aromático.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida tiene la estructura de la Fórmula 2 y la heteroaril acetamida tiene la estructura de la Fórmula 2A:



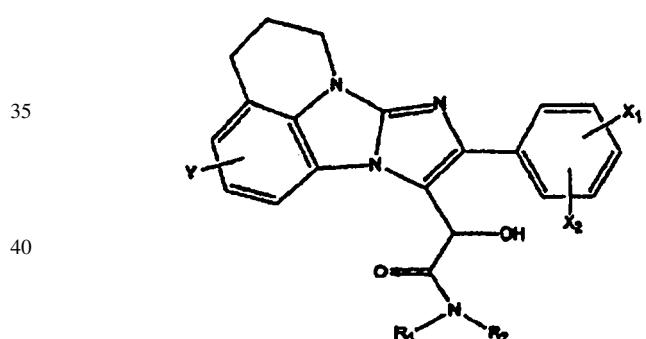
Fórmula 2



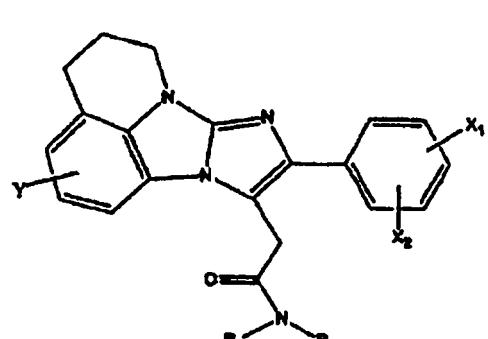
Fórmula 2A

25 en las que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-5</sub> e Y es hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>.

30 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida tiene la estructura de la Fórmula 3 y la heteroaril acetamida tiene la estructura de la Fórmula 3A:



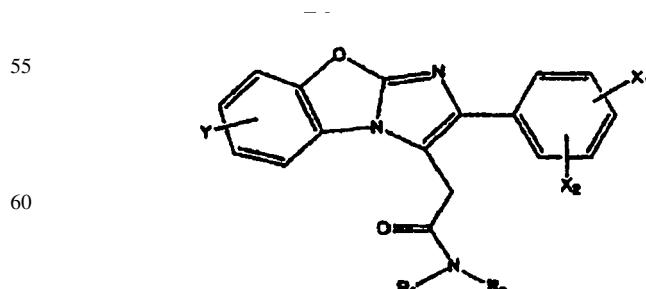
Fórmula 3



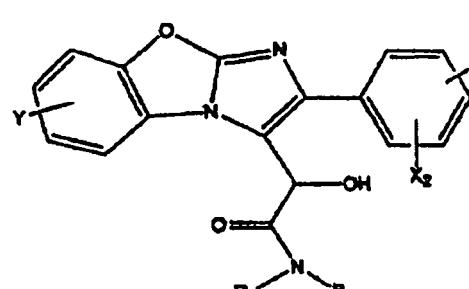
Fórmula 3A

en las que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-5</sub> e Y es hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>.

50 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida tiene la estructura de la Fórmula 4 y la heteroaril acetamida tiene la estructura de la Fórmula 4A:



Fórmula 4

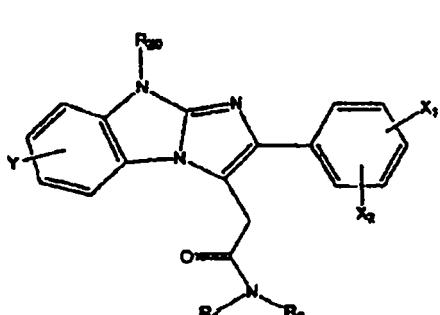


Fórmula 4A

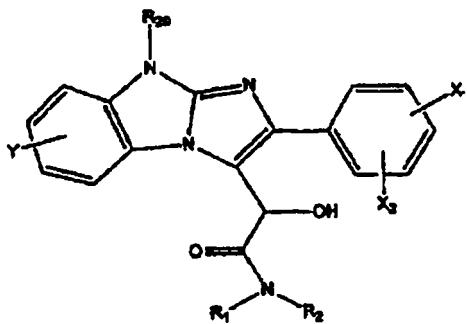
65

en las que  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno o halógeno,  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$  e  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ .

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la heteroaril  $\alpha$ -hidroxiacetamida tiene la estructura de la Fórmula 5 y la heteroaril acetamida tiene la estructura de la Fórmula 5A:



Fórmula 5

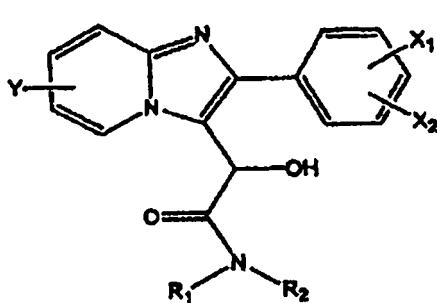


Fórmula 5A

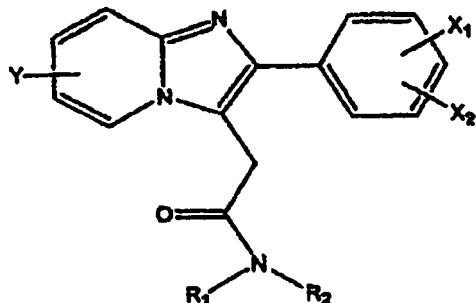
en las que  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno o halógeno,  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$ ,  $R_{20}$  es alquilo de  $C_{1-5}$  e  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ .

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que  $X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de  $C_{1-4}$  y alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$  e  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ .

7. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de una imidazopiridina acetamida a partir de una imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida, comprendiendo el procedimiento hidrogenar directamente la imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador, en el que la imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida tiene la estructura de la Fórmula 6 y la imidazopiridina acetamida producto tiene la estructura de la Fórmula 6A



Fórmula 6



Fórmula 6A

en las que

55  $Y$  es hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-4}$ ;

$X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de  $C_{1-4}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $CF_3$  y  $CH_3SO_2$ ; y

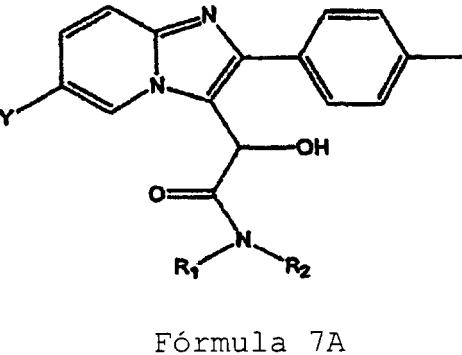
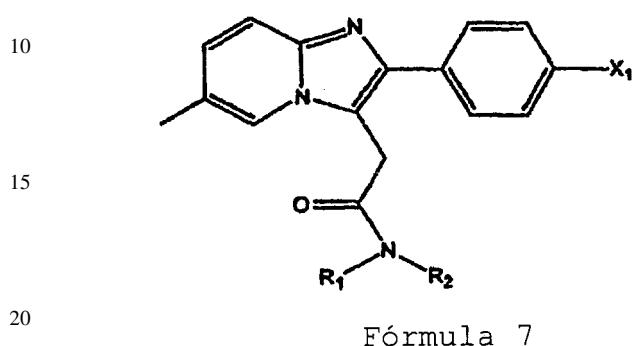
60  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$ .

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que  $Y$  es metilo,  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno o metilo y  $R_1$  y  $R_2$  son metilo.

65 9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el ácido fuerte es ácido sulfúrico.

10. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el catalizador es un catalizador de paladio.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de una imidazopiridina acetamida a partir de una imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida, comprendiendo el procedimiento hidrogenar directamente una imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida en presencia de hidrógeno gas, un ácido fuerte o mezcla de ácidos fuertes con un  $pK_a$  de -9 o menos, un ion haluro seleccionado de cloruro y bromuro y un catalizador de paladio, en el que la imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida tiene la estructura de la Fórmula 7 y la imidazopiridina acetamida producto tiene la estructura de la Fórmula 7A:



en las que

- 25 Y es alquilo de  $C_{1-4}$ ;
- 30  $X_1$  es alquilo de  $C_{1-4}$ ; y
- 35  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_{1-5}$ .
- 40 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que Y,  $X_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son metilo.
13. El procedimiento de la reivindicación 7 u 11, en el que dicho haluro es ion bromuro.
- 45 14. El procedimiento de la reivindicación 7 u 11, en el que dicho catalizador es paladio sobre sulfato de bario.
15. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la imidazopiridina  $\alpha$ -hidroxiacetamida, el ácido fuerte, el ion cloruro o bromuro y el catalizador de paladio se disuelven en un disolvente de metanol, etanol, n-propanol, ácido fórmico, ácido acético, ácido etanoico o ácido propiónico.
- 50 16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el disolvente es ácido acético.
17. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la temperatura de reacción es 70°C hasta 75°C.
18. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la presión de reacción es 202,6 kPa hasta 283,6 kPa.
19. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que el ácido fuerte es ácido sulfúrico, el ion bromuro o cloruro es bromuro y el catalizador es paladio sobre sulfato de bario.
- 55 20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la temperatura de reacción es 70°C hasta 75°C y la presión de reacción es 202,6 kPa hasta 283,6 kPa.

55

60

65