



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 141**

51 Int. Cl.:
C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06807752 .8**

96 Fecha de presentación : **06.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1951668**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de THOC.**

30 Prioridad: **16.11.2005 EP 05110786**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.07.2010

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Knipp, Bernhard;**
Kucznierz, Ralf;
Sattelkau, Tim y
Zeibig, Thomas

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 343 141 T3

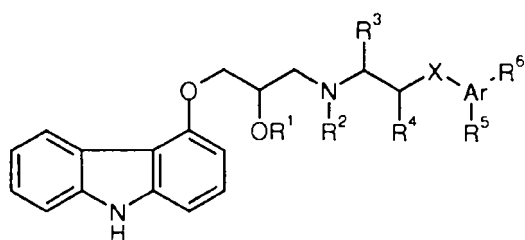
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo procedimiento para la preparación de THOC.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de indoles como por ejemplo la 1,2,3,9-tetrahidro-carbazol-4-ona, y derivados de la misma.

La 1,2,3,9-tetrahidro-carbazol-4-ona (THOC) y derivados de la misma pueden emplearse como productos intermedios en el procedimiento para la preparación de por ejemplo sustancias activas valiosas en medicamentos, por ejemplo como un producto intermedio en el procedimiento para la preparación de un derivado de la carbazolil-(4)-oxipropanolamina, de fórmula:



en donde

X es un enlace, -CH₂-, un átomo de oxígeno o de azufre;

Ar es fenilo, naftilo, indanilo o tetrahidronaftilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o naftilo;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aralquilo de 1 a 6 átomos de carbono, seleccionado entre bencilo, feniletilo y fenilpropilo;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

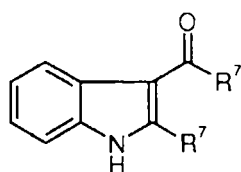
R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cuando X es un átomo de oxígeno, R⁴ juntamente con R⁵ es -CH₂O-;

R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CONH₂-, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, benciloxilo, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R⁵ y R⁶ representan conjuntamente metilendioxi,

por ejemplo, el (1-(carbazol-4-iloxi-3-((2-(o-metoxifenoxi)etil)amino)-2-propanol (por ejemplo EP 004.920) o carvedilol. Un medicamento que contiene carvedilol para el tratamiento de pacientes que sufren de hipertensión o fallo cardíaco congestivo está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre registrado de Dilatrend®.

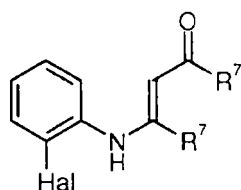
En una versión, la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



(I)

ES 2 343 141 T3

en donde ambos R^7 son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o son conjuntamente, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, y comprende la ciclación de un compuesto de fórmula II:



(II)

en donde ambos R^7 son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o son conjuntamente, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, y Hal es halógeno, por ejemplo, I, Br ó Cl, en presencia de un catalizador de paladio en una cantidad en el margen de 0,00001 a menos de 5 moles %.

Ejemplos de un catalizador de paladio incluyen com-puestos orgánicos de paladio como por ejemplo, el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en donde Ph es fenilo, trans-di(μ -acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), y cloruro de bis(acetonitrilo)-paladio (II), sales de paladio como por ejemplo PdCl_2 , u otra sal sin adición de ligandos, por ejemplo, el acetato de paladio; y catalizadores de paladio sobre un soporte sólido, como por ejemplo, el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ unido a polímero, por ejemplo, comercialmente disponible a partir de suministrado-res como Aldrich, por ejemplo con el número de catálogo 511579, y 5% de Pd/C, por ejemplo 5% de Pd/C, 50% de H_2O tipo E 105 CA/W, ó tipo E10N/W; 10% de Pd/C, por ejemplo 10% de Pd/C 50% de H_2O tipo K-0220 a partir de suministradores como Heraeus y Degussa; y un catalizador de paladio microencapsulado.

Ejemplos de un catalizador de paladio microencapsulado incluyen los catalizadores preparados por inmovilización del paladio, por ejemplo el paladio coloidal o el acetato de paladio, opcionalmente con ligandos activadores dentro de una concha microcápsula de polímero permeable. Por ejemplo, un catalizador microencapsulado puede prepararse disolviendo o dispersando un catalizador en una primera fase (por ejemplo una fase orgánica), dispersando la primera fase en una segunda, fase continúa (por ejemplo una fase acuosa), para formar una emulsión, haciendo reaccionar una o más materiales formadores de la pared de la microcápsula en la interfaz entre la primera fase dispersa y la segunda fase continua para formar una concha de polímero microcápsula, encapsulando el núcleo de la primera fase dispersa y opcionalmente recubriendo las microcápsulas de la fase continua. El catalizador encapsulado puede recubrirse del medio de reacción y reciclarse como se describe por ejemplo, en la patente WO 2003006151, por ejemplo dentro de una matriz de poliurea altamente reticulada, por ejemplo, $\text{Pd}(0)\text{EnCat}^{\text{TM}}\text{NP}$ (30% de contenido matriz, 0,4 mmoles Pd/g), la cual puede adquirirse comercialmente en Sigma-Aldrich, por ejemplo con el número de catálogo 65.366-7.

La reacción puede tener lugar en un disolvente como por ejemplo el NMP, DMF, etanol ó H_2O en etanol.

La reacción puede tener lugar en presencia de una base como por ejemplo el NaOH, y bases orgánicas como la trietilamina y la tripropilamina, o de una sal de un ácido orgánico o inorgánico como por ejemplo el acetato de sodio, el NaHCO_3 , ó Na_2CO_3 .

El procedimiento puede efectuarse a una temperatura en el margen desde la temperatura ambiente (RT) hasta el punto de ebullición correspondiente del disolvente empleado, por ejemplo a 135°C ó 140°C.

El procedimiento puede efectuarse durante un período de tiempo desde 1 hora a 72 horas, por ejemplo, durante 20 horas ó 14 horas, por ejemplo, durante la noche.

El procedimiento puede efectuarse en presencia de un ligando extra adicional, por ejemplo, el cloruro de tetraetilfosfonio.

El catalizador puede eliminarse a partir de la mezcla de reacción, mediante procedimientos ya conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante extracción o mediante succión. La eliminación puede tener lugar a temperaturas en el margen desde RT hasta por debajo del correspondiente punto de ebullición, por ejemplo en un margen desde 80 hasta 90°C. El catalizador eliminado, puede lavarse una o varias veces con un disolvente, por ejemplo con el disolvente empleado en la reacción, por ejemplo con NMP.

Mediante el procedimiento anterior, el compuesto de fórmula I puede obtenerse con un rendimiento desde el 35 al 100%, por ejemplo desde el 60 al 90%, por ejemplo desde el 70 al 90%, por ejemplo desde el 80 al 90%. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula II en donde Hal es Br ó I, con un rendimiento desde el 70 al 100%, por ejemplo, desde el 80 al 90%; ó el compuesto de fórmula I puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula II en donde Hal es Cl, con un rendimiento desde el 35 al 100%, por ejemplo, desde el 35 al 70%.

ES 2 343 141 T3

Mediante el procedimiento anterior, el compuesto de fórmula I puede obtenerse con una pureza desde el 50 hasta el 99,5% (HPLC) por ejemplo desde el 90 al 99,5% (HPLC), por ejemplo desde el 98 hasta el 99,5% (HPLC).

Mediante la purificación mediante por ejemplo agitación o decocción o cristalización en un disolvente orgánico, en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, o en agua, por ejemplo el etanol o etanol/agua o agua, el compuesto de fórmula I preparado por el procedimiento anterior puede obtenerse con una pureza del 98 al 100% (HPLC) por ejemplo del 99,5 al 100% (HPLC).

En otra versión de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende, la ciclación de un compuesto de fórmula II en presencia de un catalizador de paladio en una cantidad en el margen desde 0,00001 hasta menos del 5% molar, en donde en las fórmulas I y II, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-.

En otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, el cual procedimiento comprende la ciclación de un compuesto de fórmula II en presencia de un catalizador de paladio en una cantidad en el margen desde el 0,00001 hasta el 1% molar, por ejemplo en el margen desde el 0,001 hasta el 0,9% molar, por ejemplo en el margen desde el 0,01 hasta el 0,5% molar, por ejemplo desde el 0,1 hasta el 0,2% molar.

En otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula II en donde Hal es Cl en presencia de un catalizador de paladio. Todavía en otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula II en donde Hal es Cl en presencia de cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II).

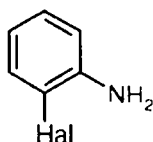
En otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula II en donde Hal es I ó Br en presencia de un catalizador de paladio en alcohol de 1 a 4 átomos de carbono; una sal de paladio; o un catalizador de paladio sobre un soporte sólido.

Ejemplos de un catalizador de paladio en alcohol de 1 a 4 átomos de carbono incluyen el Pd(PPh₃)₄, en donde Ph es fenilo, en alcohol de 1 a 4 átomos de carbono y trans-di(μ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) en alcohol de 1 al 4 átomos de carbono. Ejemplos de alcohol de 1 a 4 átomos de carbono incluyen el metanol, etanol, propanol y sus isómeros, y el butanol y sus isómeros.

En otra versión, la presente invención proporciona una composición que contiene un compuesto de fórmula I y trazas de Pd ó sal de paladio, por ejemplo 0,001-1 μg Pd/mg THOC (I).

El compuesto de fórmula II puede prepararse mediante un procedimiento ya conocido por los expertos en la técnica o mediante el siguiente procedimiento.

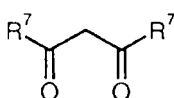
En otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II en donde ambos R⁷ son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o juntamente son -CH₂-CH₂-CH₂-, el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula III:



(III)

en donde Hal es halógeno, por ejemplo, Cl, Br ó I;

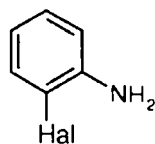
con un componente de fórmula IV:



(IV)

en donde ambos R⁷ son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o juntamente son -CH₂-CH₂-; seguido de cristalización.

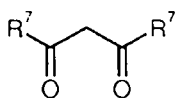
Todavía en otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II en donde ambos R^7 son juntamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula III:



(III)

en donde Hal es halógeno, por ejemplo, Cl, Br ó I;

con un compuesto de fórmula IV



(IV)

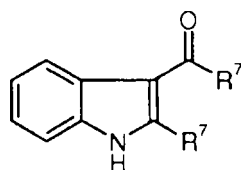
en donde ambos R^7 son conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; seguido de cristalización.

La reacción puede tener lugar en presencia de un ácido como por ejemplo un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético o ácido propiónico, u homólogos de los mismos. El ratio del ácido en la mezcla de reacción puede estar entre 0 y 50% en peso, por ejemplo entre 15 y 25% del peso. La reacción puede tener lugar a una temperatura en el margen desde RT hasta una temperatura por debajo del punto de ebullición, por ejemplo a 60°C. La reacción puede tener lugar en una atmósfera de nitrógeno.

La cristalización de un compuesto de fórmula II puede iniciarse mediante la adición de agua. Mediante el procedimiento anterior, el compuesto de fórmula II puede obtenerse con un rendimiento desde el 85% hasta un rendimiento cuantitativo, por ejemplo un 98%.

Los compuestos de fórmulas III y IV, puede adquirirse comercialmente, o pueden prepararse mediante procedimientos ya conocidos por el experto en la técnica.

En otra versión, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

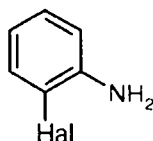


(I)

en donde ambos R^7 son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o juntamente son $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

en donde

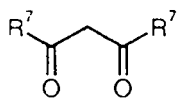
(a) un compuesto de fórmula III



(III)

en donde Hal es halógeno, por ejemplo, Cl, Br, ó I;

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV:



(IV)

en donde ambos R^7 son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o juntamente son $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; en presencia de un ácido o una mezcla de un ácido y un disolvente orgánico;

(b) seguido por la adición opcional de un disolvente extra, y mediante neutralización con una base, y

(c) ciclación en presencia de un catalizador de metal y una base.

El proceso anterior recibe el nombre, desde ahora en adelante, de ONE POT REACTION (serie de reacciones en un mismo reactor).

En otra versión de la presente invención la ONE POT REACTION proporciona la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde en las fórmulas I y IV ambos R^7 conjuntamente, son $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Ejemplos de un catalizador metálico incluyen un catalizador de un metal de transición, por ejemplo un catalizador de paladio, un catalizador de rodio y un catalizador de rutenio, por ejemplo un catalizador de paladio como los mencionados más arriba.

Ejemplos de un ácido incluyen un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético o ácido propionico, u homólogos de los mismos.

Ejemplos de una base incluyen el NaOH, agentes alcalinos minerales como el NaHCO_3 y el Na_2CO_3 , sales de ácidos orgánicos como el acetato de sodio y bases orgánicas como la trietilamina y la tripropilamina.

La neutralización puede tener lugar mediante la neutralización de un ácido con una gente alcalino mineral o una base orgánica, por ejemplo por neutralización de un ácido orgánico como el ácido acético con una gente alcalino mineral como el hidróxido de sodio, una solución acuosa de los mismos, o con una base orgánica como la trietilamina o la tripropilamina. Después de la neutralización, el agua puede ser eliminada mediante un procedimiento ya conocido por una persona experta en la técnica, por ejemplo mediante destilación.

Después del paso de neutralización, puede añadirse una base adicional a la mezcla.

La ONE POT REACTION puede efectuarse por adición de un disolvente como el NMP, DMF, etanol ó H_2O en etanol a la mezcla de reacción. El disolvente puede añadirse en diferentes etapas del procedimiento, por ejemplo antes o después de la neutralización.

La cantidad de disolvente puede estar en el margen del 20 al 90% en peso, por ejemplo del 50 al 70% en peso.

La temperatura a la cual puede efectuarse la ONE POT REACTION depende de si el catalizador ya había sido añadido o no. Por ejemplo, antes de la adición del catalizador, la temperatura puede estar en el margen desde RT hasta 100°C , por ejemplo 60°C . Después de la adición del catalizador, la temperatura puede aumentarse hasta el correspondiente punto de ebullición del disolvente empleado, por ejemplo a 135°C ó 140°C .

El catalizador puede eliminarse de la mezcla de reacción mediante procedimientos ya conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo mediante extracción o mediante succión. La eliminación puede tener lugar a temperatura en el margen desde RT hasta por debajo del correspondiente punto de ebullición, por ejemplo en el margen de 80 a 90°C . El catalizador eliminado puede lavarse una vez o varias veces con un disolvente, por ejemplo con el disolvente empleado en la reacción, por ejemplo con NMP.

El compuesto de fórmula I puede obtenerse mediante la reacción "ONE POT REACTION" con un rendimiento desde el 35 hasta el 100%, por ejemplo desde el 60 hasta el 90%, por ejemplo desde el 70 hasta el 90%, por ejemplo desde el 80 hasta el 90%. Por ejemplo, si en la reacción "ONE POT REACTION", se emplea un compuesto de fórmula III en donde Hal es Br ó I, el compuesto de fórmula I puede obtenerse con un rendimiento desde el 70 hasta el 100%, por ejemplo desde el 80 hasta un 90%; ó si se emplea un compuesto de fórmula III en donde Hal es Cl, el compuesto de fórmula I puede obtenerse con un rendimiento desde el 35 hasta el 100%, por ejemplo desde el 75 hasta el 70%.

En la reacción "ONE POT REACTION", el compuesto de fórmula I puede obtenerse con una pureza desde el 50 hasta el 99,5% (HPLC), por ejemplo desde el 90 hasta el 99,5% (HPLC) por ejemplo desde el 97 hasta el 99,5% (HPLC).

ES 2 343 141 T3

Mediante la purificación, por ejemplo mediante la agitación o decocción o cristalización en un disolvente orgánico, en una mezcla de un disolvente orgánico y agua o en agua, por ejemplo en etanol o en etanol/agua o en agua, el compuesto de fórmula 1 preparado mediante la reacción "ONE POT REACTION", puede obtenerse con una pureza desde el 98 hasta el 100% (HPLC) por ejemplo desde el 99 hasta el 100% (HPLC).

El catalizador puede añadirse a la mezcla de reacción después de la neutralización.

Ejemplos

Se han empleado las siguientes abreviaturas durante la especificación: RT: temperatura ambiente; DMF: N,N-dimetil-formamida; NMP: N-metil-2-pirrolidona.

Preparación de un compuesto de fórmula II

Ejemplo 1.1

Preparación de la 3-(2-bromoanilino)ciclohex-2-enona (II, Hal=Br, ambos R⁷ juntos son -CH₂-CH₂-CH₂-)

22,3 g (130 mmoles) de 2-bromoanilina (III, Hal=Br) y 15,0 g (134 mmoles) de 1,3-ciclohexanodiona (IV, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), se disolvieron en 18,5 ml de ácido acético a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a 25°C. Se formó una suspensión homogénea. Se añadieron 74 ml de agua en un intervalo de 30 minutos a 25°C, la suspensión se agitó durante 90 minutos adicionales. El sólido se separó por filtración, se lavó con 60 ml de agua y se secó a 50°C durante 12 horas. Rendimiento: 33,9 g (98%), p.f. 164-170°C.

Ejemplo 1.2

Preparación de la 3-(2-cloroanilino)ciclohex-2-enona (II, Hal=Cl, ambos R⁷ conjuntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-)

16,5 g (129 mmoles) de 2-cloroanilina (III, Hal=Cl) y 15,0 g (134 mmoles) de 1,3-ciclohexanodiona (IV, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), se disolvieron en 18,5 ml de ácido acético a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a 25°C. Se formó una solución transparente, amarillo parduzca. Se añadieron 74 ml de agua en el intervalo de 30 minutos, a 25°C, se agitó la suspensión durante 90 minutos adicionales. El sólido se separó por filtración, se lavó con 60 ml de agua y se secó a 50°C durante 12 horas. Rendimiento: 27,5 g (96%), p.f. 171-172°C.

Preparación de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II

Ejemplo 2.1

Preparación de THOC (I, ambos R⁷ conjuntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-)

(a) 2,66 g (10 mmoles) de 3-(2-bromoanilino)-ciclohex-2-enona (II, Hal=Br, ambos R⁷ conjuntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), 240 mg (0,2 mmoles) de Pd(PPh₃)₄, 50 ml de EtOH y 2 ml de trietilamina, se calentaron bajo agitación y atmósfera de nitrógeno a 80°C. Después de 28 horas se añadió 1 ml de trietilamina y se continuó calentando durante 20 horas más. La mezcla se concentró hasta 25 ml y se enfrió a 0°C. Se separó el precipitado, se lavó con 5 ml de EtOH (0°C) se secó (50°C), se agitó (1 hora) con 25 ml de agua (RT), se aisló y se secó (50°C). Rendimiento: 82% de THOC (I), p.f. idéntico al de una muestra auténtica. Pureza: 99,8% (HPLC).

(b) 2,66 g (10 mmoles) de 3-(2-bromoanilino)-ciclohex-2-enona (II, Hal=Br, ambos R⁷ conjuntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), 250 mg (0,2 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ unido a polímero (0,79 mmoles de Pd/g), 35 ml de EtOH, 1 ml de agua y 3 g (30 mmoles) de Na₂CO₃, se calentaron con agitación y atmósfera de nitrógeno a 80°C. Después de 44 horas, se añadieron 125 mg (0,1 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ unido a polímero (0,79 mmoles de Pd/g), y se continuó calentando durante 22 horas más. La mezcla caliente se filtró y el residuo se lavó con 5 ml de EtOH (75°C). El filtrado se enfrió a 0°C. El precipitado se separó, se lavó con 5 ml de EtOH (0°C), se secó (50°C), se agitó (1 hora) con 25 ml de agua (RT), se aisló y se secó (50°C). Rendimiento: 70% de THOC (I), p.f. idéntico al de una muestra auténtica. Pureza: 99,9% (HPLC).

(c) 8 g (30 mmoles) de 3-(2-bromoanilino)-ciclohex-2-enona (II, Hal=Br, ambos R⁷ conjuntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), 10 mg (0,0446 mmoles) de Pd (OAc)₂, 12 ml de NMP y 2,25 g (36 mmoles) de NaOAc se calentaron con agitación y atmósfera de nitrógeno a 135°C durante 41 horas. La mezcla caliente (85°C) se filtró, y el residuo se lavó con 5 ml de NMP. El filtrado se añadió a 30 ml de HCl (2 m)/90 ml de agua. El precipitado se separó, se lavó con 60 ml de agua, se secó (50°C), rendimiento en crudo: 79% de THOC (I), p.f. 210-212°C; se recrystalizó con carbón vegetal a partir de 60 ml de EtOH 95% y se secó (50°C). Rendimiento: 70% de THOC (I), p.f. idéntico al de una muestra auténtica. Pureza: 99,4% (HPLC).

(d) 32 g (120 mmoles) de 3-(2-bromoanilino)-ciclohex-2-enona (II, Hal=Br, ambos R⁷ conjuntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), 1,6 g (0,376 mmoles) de Pd 5%/C 50% H₂O tipo E 105 CA/W, 48 ml de NMP y 11,8 g (144 mmoles) de NaOAc se calentaron con agitación y atmósfera de nitrógeno a 135°C durante 20 horas. La mezcla caliente (85°C) se filtró, y

ES 2 343 141 T3

el residuo se lavó con 8 ml de NMP. El filtrado se añadió a 120 ml de HCl (2 m)/360 ml de agua. El precipitado se separó, se lavó con 200 ml de agua, se secó (50°C), rendimiento en crudo: 83% de THOC (I), p.f. 214-216°C, pureza: 98,0% (HPLC); se recrystalizó con carbón vegetal a partir de 240 ml de EtOH de 95% y se secó (50°C). Rendimiento: 61% de THOC (I), p.f. idéntico al de una muestra auténtica. Pureza: 99,7% (HPLC).

(e) 32 g (120 mmoles) de 3-(2-bromoanilino)-ciclohex-2-enona (II, Hal=Br, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), 0,188 mmoles de catalizador Pd (tabla 1), 50 ml de NMP y 11,8 g (144 mmoles) de NaOAc se calentaron con agitación y atmósfera de nitrógeno a 135°C durante el tiempo de reacción requerido (tabla 1). La mezcla caliente (85°C) se filtró, y el residuo se lavó con NMP. El filtrado se concentró a presión reducida hasta 25 ml y la suspensión se añadió a 30 ml de HCl (2 m)/90 ml de agua. El precipitado se separó, se lavó con 200 ml de agua, se secó (50°C); rendimiento en crudo (p.f.) THOC (I), en la tabla 1; recrystalizado con carbón vegetal a partir de EtOH de 95% y se secó (50°C). Rendimiento [%] (tabla 1), p.f. de THOC recrystalizado (I) idéntico al de una muestra auténtica, pureza [%] (tabla 1).

TABLA 1

Catalizador de Pd	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento en THOC crudo [%] (I) (p.f. [°C])	Rendimiento [%] en THOC (I)	Pureza [%] (HPLC)
800 mg 5% Pd/C 50% H ₂ O tipo E105 CA/W	20	88 (206-208)	63	99,7
800 mg 5% Pd/C 50% H ₂ O tipo E10N/W	20	90 (202-209)	66	99,7
400 mg 10% Pd/C 50% H ₂ O tipo K-0220	72	77 (194-202)	50	99,7

(f) A 100 mg (0,39 mmoles) de cloruro de bis (acetonitrilo)-paladio (II) y 1,5 g (4 mmoles) de cloruro de tetrafenilfosfonio, se añadieron 3,7 g (45 mmoles) de NaOAc y 5,0 g (23 mmoles) de 3-(2-cloroanilino)-ciclohex-2-enona (II, Hal=Cl, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), en atmósfera de argón. Después de la adición de 22,5 ml de DMF, se agitó la mezcla durante 20 horas a 150°C. Después de enfriar a 20°C, se separó el sólido por filtración y se lavó con DMF. El filtrado se añadió a 280 ml de agua y después de agitar durante 30 minutos, se extrajo la mezcla dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Después de filtrar sobre carbón vegetal activado, se concentró la solución de acetato de etilo hasta sequedad. El residuo se agitó con metil-t-butiléter. Después de la filtración y secado, el material crudo (rendimiento del crudo: 60% de THOC (I), pureza: 90,7% (HPLC), se recrystalizó con EtOH. Rendimiento: 36% de THOC (I), p.f. idéntico a una muestra auténtica. Pureza: 99,0% (HPLC).

Preparación de un compuesto de fórmula I mediante una reacción de un solo reactor

Ejemplo 3.1

Preparación de THOC (I, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-)

22,6 g (131 mmoles) de 2-bromoanilina (III, Hal=Br) y 15,2 g (136 mmoles) de 1,3-ciclohexanodiona (IV, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), se disolvieron en 13,5 ml de ácido acético a 60°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a 60°C, a continuación se añadieron 74,5 ml de NMP en un intervalo de 30 minutos. Seguidamente, se añadieron 17 g de solución de hidróxido de sodio (50%) a una temperatura por debajo de 70°C en

ES 2 343 141 T3

el intervalo de 30 minutos. Se añadió catalizador de Pd (tabla 2) a la mezcla. Se separó por destilación del agua/NMP hasta una temperatura del reactor de 140°C. Se continuó el calentamiento a 135°C con agitación durante 20 horas. La mezcla caliente (85°C) se filtró, y el residuo se lavó con NMP. El filtrado se concentró a presión reducida hasta 25 ml, y se añadieron 30 ml de HCL (2 m)/90 de agua. El precipitado se separó, se lavó con 200 ml de agua, se secó (50°C); rendimiento del THOC crudo (I) y pureza (HPLC) en la tabla 2; se sometió a decocción con EtOH ó se recristalizó con carbón vegetal con EtOH al 95% y se secó (50°C). Rendimiento [%] (tabla 2), p.f. idéntico al de una muestra auténtica, pureza [%] (tabla 2).

TABLA 2

Catalizador Pd	Rendimiento [%] THOC (I) crudo/decoc./recrist.	Pureza [%] (HPLC) crudo/decoc./recrist.
870 mg (0,205 mmoles) 5% Pd/C 50% H ₂ O tipo E105 CA/W	86/78/68	98,4/99,7/99,8
870 mg (0,205 mmoles) 5% Pd/C 50% H ₂ O tipo E10 N/W	85/75/66	98,3/99,7/99,8
400 mg (0,16 mmoles) Pd (0) EnCat TM NP (30% contenido de matriz, 0,4 mmoles Pd/g	82/71/63	98,0/99,0/99,1

Ejemplo 3.2

Preparación de THOC (I, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-)

2,9 g (13,1 mmoles) de 2-yodoanilina (III, Hal=I) y 1,52 g (13,6 mmoles) de 1,3-ciclohexanodiona (IV, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), se disolvieron en 1,4 ml de ácido acético a 60°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a 60°C, a continuación se añadieron 7,5 ml de NMP en el intervalo de 30 minutos. Seguidamente, se añadieron 1,7 g de solución de hidróxido de sodio (50%), a una temperatura por debajo de 70°C, en el intervalo de 30 minutos. Se añadieron a la mezcla, 87 g (0,0205 mmoles) de 5% de Pd/C 50% de H₂O tipo E 105 CA/W. Se separó por destilación el agua/NMP hasta que se alcanzó una temperatura de 140°C. El calentamiento a 135°C se continuó bajo agitación durante 20 horas. La mezcla caliente (85°C) se filtró y el residuo se lavó con NMP. El filtrado se concentró a presión reducida hasta 2,5 ml y se añadieron 9 ml de agua. El precipitado se separó, se lavó con 20 ml de agua, se secó (50°C) se sometió a decocción con EtOH y se secó (80°C, estufa de secado al vacío). Rendimiento: 33% de THOC (I), p.f. idéntico al de una muestra auténtica. Pureza: 98,8% (HPLC). Puede aislarse un THOC adicional (I) mediante una columna cromatográfica mediante silicagel. Rendimiento: 13% de THOC (I), p.f. 209-212°C, pureza: 89,9% (HPLC).

Ejemplo 3.3

Preparación del THOC (I, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-)

45,2 g (263 mmoles) de 2-bromoanilina (III, Hal=Br), y 30,4 g (271 mmoles) de 1,3-ciclohexanodiona (IV, ambos R⁷ juntamente, son -CH₂-CH₂-CH₂-), se disolvieron en 18 ml de ácido acético y 14 ml de NMP a 60°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a 60°C, a continuación, se añadieron 135 ml de NMP en el intervalo de 30 minutos. Seguidamente se añadieron 25 g de solución de hidróxido de sodio (50%) a una temperatura entre 70°C en el intervalo de 30 minutos. Se añadieron a la mezcla 1,8 g (0,423 mmoles) de 5% de Pd/C 50% de H₂O tipo E 105

5

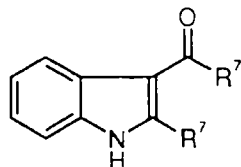
10

15



REIVINDICACIONES

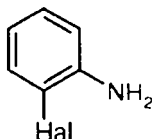
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



(I)

En donde ambos R^7 son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o juntamente son, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; en donde

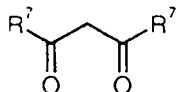
(a) un compuesto de fórmula III:



(III)

en donde Hal es halógeno, por ejemplo Cl, Br ó I;

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV



(IV)

En donde ambos R^7 son, independientemente entre sí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o juntamente son, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; en presencia de un ácido o una mezcla de un ácido y un disolvente orgánico;

(b) seguido por la adición opcional de un disolvente extra y mediante neutralización con una base, y

(c) ciclación en presencia de un catalizador metálico y una base;

en donde el procedimiento consiste en una serie de reacciones que se realizan todas ellas en un mismo reactor.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en las fórmulas I y IV ambos R^7 son juntamente, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador metálico es el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en donde Ph es fenilo, cloruro de trans-di(μ -acetato)bis[o-(di-o-tolil-fosfino)bencil]dipaladio (II), cloruro de bis-(acetonitrilo)-paladio (II), una sal de paladio o un catalizador de paladio sobre un soporte sólido.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador metálico se añade a la mezcla de reacción después de la neutralización.