



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 126**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05756522 .8**

96 Fecha de presentación : **03.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809627**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Síntesis de heteroarilacetamidas a partir de mezclas de reacción que tienen un contenido reducido de agua.**

30 Prioridad: **22.06.2004 US 581967 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2010

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

72 Inventor/es: **Jarvi, Esa, T.;**
Miller, Douglas, C.;
Moser, Frank, W. y
Halvachs, Robert, E.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 336 126 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

Síntesis de heteroarilacetamidas a partir de mezclas de reacción que tienen un contenido reducido de agua.

5 **Fundamento de la invención**

La presente solicitud de patente se refiere, en general, a un procedimiento de síntesis de heteroarilacetamidas.

Diversos procedimientos de preparación de heteroarilacetamidas han sido propuestos. En general, estos procedimientos se diferencian en el procedimiento operatorio utilizado para la introducción de la cadena de acetamida.

En la patente de EE.UU. No. 4.794.185, Rossey *et al.* describen un procedimiento de preparación de una imidazopiridina-acetamida haciendo reaccionar una imidazopiridina con una dialcoxialquilamida, obteniendo una imidazopiridina- α -hidroxiacetamida como intermedio. El intermedio se convierte luego en una α -cloroacetamida y seguidamente se reduce obteniendo la imidazopiridina-acetamida deseada.

Sumario de la invención

Entre los diversos aspectos de la presente invención está un procedimiento para convertir directamente heteroaril- α -hidroxiacetamidas en las heteroarilacetamidas correspondientes, según la reivindicación 1. En una realización, el procedimiento comprende hidrogenar la heteroaril- α -hidroxiacetamida en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación, en donde la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida a agua al comienzo de la hidrogenólisis es 2:1, por lo menos.

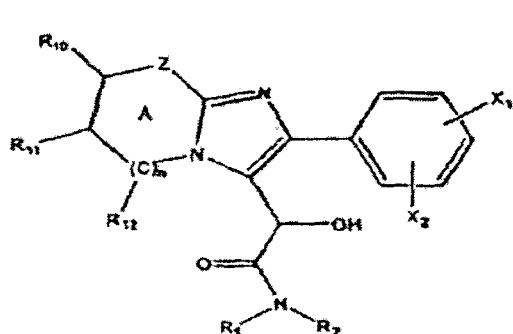
La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para convertir directamente imidazopiridina- α -hidroxiacetamidas en las imidazopiridina-acetamidas correspondientes. En esta realización, una imidazopiridina- α -hidroxiacetamida es hidrogenada en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación, en donde la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida de partida a agua al comienzo de la hidrogenólisis es 2:1, por lo menos.

En otra realización, α -hidroxizolpidem es hidrogenado en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación, produciendo zolpidem, en cuya realización la relación del α -hidroxizolpidem a agua al comienzo de la hidrogenación es 2:1, por lo menos.

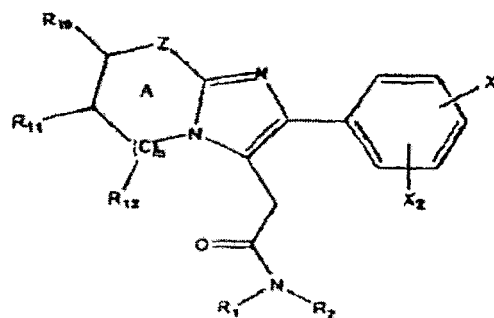
35 **Descripción detallada**

Entre los diversos aspectos de la invención está un procedimiento de preparación de heteroarilacetamidas que son biológicamente activas, por hidrogenación directa de heteroaril- α -hidroxiacetamidas en presencia de un ácido fuerte, un haluro y un catalizador.

En una realización, la heteroaril- α -hidroxiacetamida de partida está representada por la Fórmula 1 (o una de sus sales) y la heteroarilacetamida obtenida como producto está representada por la Fórmula 1A (o una de sus sales)



Fórmula 1



Fórmula 1A

en cuyas fórmulas:

Z es O, NR₂₀ ó CR₂₁;

X₁ y X₂ están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₈, CF₃ y CH₃SO₂;

ES 2 336 126 T3

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-5} ;

R_{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , 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 sin saturar, sustituido o sin sustituir, fusionado al anillo A que comprende R_{10} , el átomo de carbono al que está unido R_{10} , R_{20} , y el átomo de nitrógeno al que está unido R_{20} , o (ii) un anillo aromático, carbocíclico, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R_{10} , R_{11} , y los átomos de carbono a los que están unidos R_{10} y R_{11} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

R_{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R_{10} , R_{11} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{10} y R_{11} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible, o (ii) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R_{11} , R_{12} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{11} y R_{12} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

R_{12} , si está presente, es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R_{11} , R_{12} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{11} y R_{12} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

R_{20} es alquilo de C_{1-4} 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 sin saturar, sustituido o sin sustituir, fusionado al anillo A que comprende R_{10} , el átomo de carbono al que está unido R_{10} , R_{20} y el átomo de nitrógeno al que está unido R_{20} ;

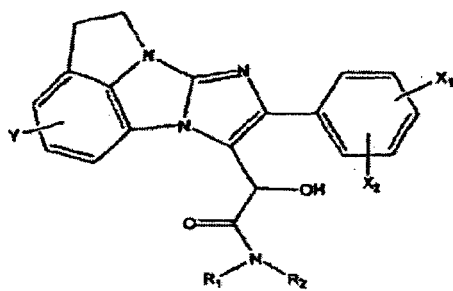
R_{21} es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-4} ;

n es 0 ó 1;

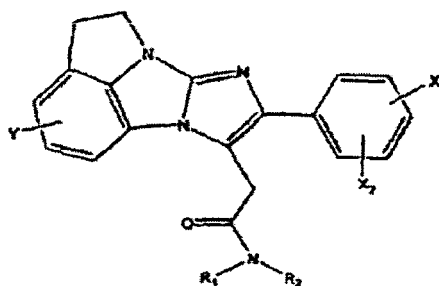
cada Y es, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-4} ; y

cuando Z es CR_{21} , el anillo A es aromático.

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, respectivamente, en las que Z es $-NR_{20}$, n es cero, R_{20} y R_{10} junto con los átomos a los que están unidos, definen un anillo heterocíclico de cinco miembros fusionado al anillo A, y R_{10} y R_{11} junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo de seis miembros aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 2 (o una de sus sales) y 2A (o una de sus sales), respectivamente.



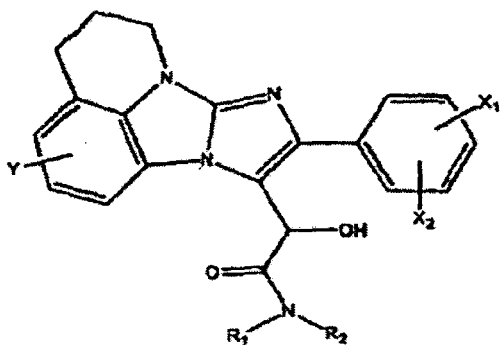
Fórmula 2



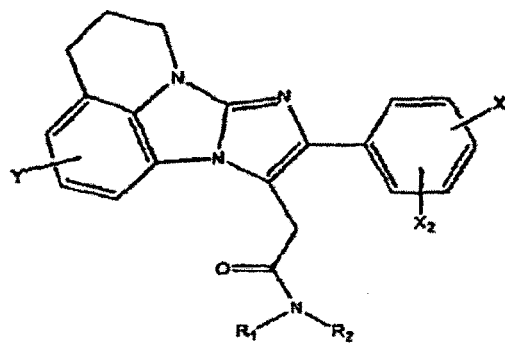
Fórmula 2A

en cuyas fórmulas R_1 , R_2 , X_1 , X_2 e Y son como se ha definido anteriormente. En una realización referida cuando el material de partida y el producto corresponden a las Fórmulas 2 y 2A, 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 cuyas fórmulas Z es $-NR_{20}$, n es cero, R_{20} y R_{10} junto con los átomos a los que están unidos, definen un anillo heterocíclico de seis miembros fusionado al anillo A, y R_{10} y R_{11} junto con los átomos a los que están unidos, definen un anillo de seis miembros aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 3 (o una de sus sales) y 3A (o una de sus sales), respectivamente.

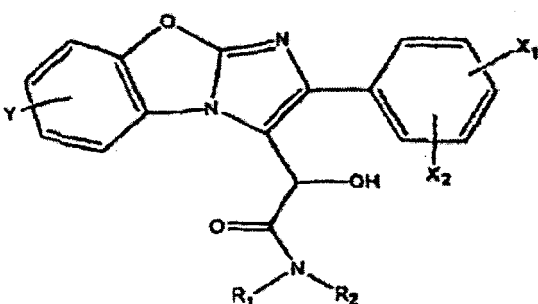


Fórmula 3

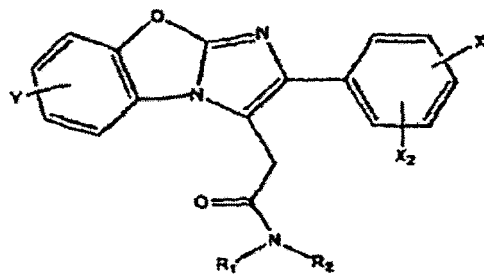
Fórmula 3^a

20 en cuyas fórmulas R_1 , R_2 , X_1 , X_2 e Y son como se ha definido anteriormente. En una realización referida 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} .

25 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 O, n es cero, R_{10} y R_{11} junto con los átomos a los que están unidos definen un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 4 (o una de sus sales) y 4A (o una de sus sales), respectivamente.



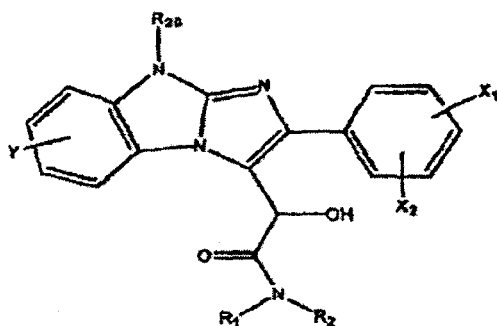
Fórmula 4



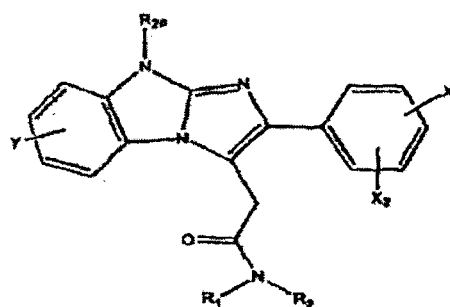
Fórmula 4A

45 en cuyas fórmulas R_1 , R_2 , X_1 , X_2 e Y son como se ha definido anteriormente. 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} .

50 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 de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A. En esta realización, por ejemplo, el material de partida y el producto pueden corresponder a las Fórmulas 5 (o una de sus sales) y 5A (o una de sus sales), respectivamente.



Fórmula 5



Fórmula 5A

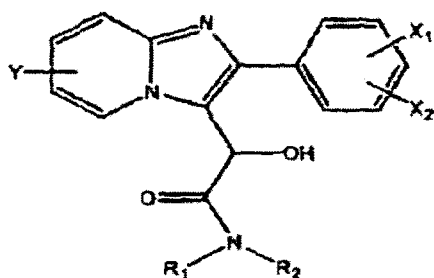
en cuyas fórmulas R_1 , R_2 , X_1 , X_2 e Y son como se ha definido anteriormente. En una realización preferida cuando el material de partida y el producto corresponden a las Fórmulas 5 y 5A, X_1 y X_2 son, independientemente, hidrógeno o halógeno, R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno o alquilo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

5

En otra realización más, 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_{21} , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{21} son, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-4} , y n es 1. En esta realización, por ejemplo, el material de partida una heteroaril- α -hidroxia-

10

cetamida, y el producto, una heteroarilacetamida, pueden corresponder a las Fórmulas 6 (o una de sus sales) y 6A (o una de sus sales), respectivamente.

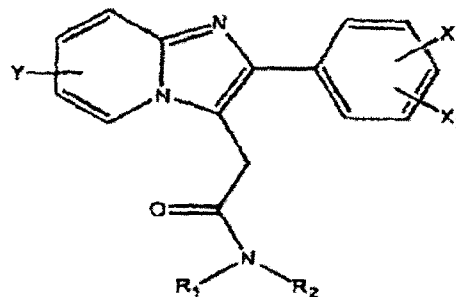


15

20

25

Fórmula 6



Fórmula 6A

30

en cuyas fórmulas:

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

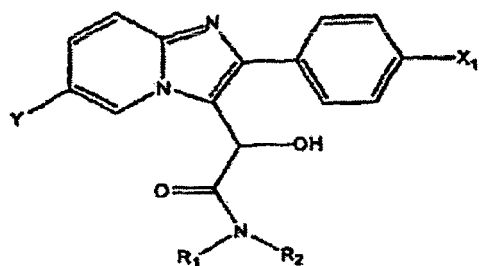
35

X_1 y X_2 están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} , CF_3 y CH_3SO_2 ; y

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

40

En otra realización, la imidazopiridina- α -hidroxiaacetamida de partida está representada por la Fórmula 7 (o una de sus sales) y la imidazopiridina-acetamida obtenida como producto está representada por la Fórmula 7A (o una de sus sales)

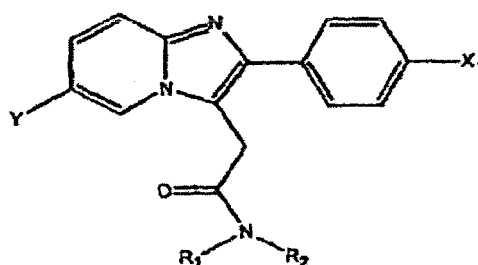


45

50

55

Fórmula 7



Fórmula 7A

60

en cuyas fórmulas Y , X_1 , R_1 y R_2 son alquilo de C_{1-4} . Cuando cada uno de Y , X_1 , R_1 y R_2 son metilo, el compuesto de Fórmula 7 es el α -hidroxizolpidem (AHZ) y el compuesto de Fórmula 7A es el zolpidem.

65

En este contexto, una sal de Fórmula 1-7 ó 1A-7A es el producto recuperado en el que la sal tiene un ion contrario asociado. Cuando los compuestos de Fórmulas 1-7 ó 1A-7A están en solución y en forma iónica, esto es una solución de una sal. Cuando los compuestos de Fórmulas 1-7 ó 1A-7A son iones o bien como un sólido o bien en disolución, los compuestos están en la forma de sales. El que los compuestos que corresponden a las Fórmulas 1-7 o a las Fórmulas 1A-7A estén en forma iónica o en forma de bases libres depende del pH del medio ambiente del compuesto. Si el pH es igual al pKa de la forma protonada, el 50% de las moléculas están protonadas y el otro 50% están sin protonar. Por

consiguientes, si el pH es menor que el pKa de la forma protonada de los compuestos de Fórmulas 1-7 ó 1A-7A, la forma de sal será la forma predominante. Sin embargo, si el pH es mayor que el pKa de la forma protonada de los compuestos de Fórmulas 1-7 ó 1A-7A, la forma predominante será la forma de base libre.

5 En una realización, la heteroaril- α -hidroxiacetamida es una sal de una de las Fórmulas 1-7 y la heteroarilacetamida obtenida como producto es, o bien la sal correspondiente de una de las Fórmulas 1A-7A o bien la base libre de una de las Fórmulas 1A-7A, dependiendo del pH. El ion contrario de carga negativa de estas sales puede proceder de un ácido que tiene un pKa menor que el pKa de la forma protonada de la heteroaril- α -hidroxiacetamida de partida o de la heteroarilacetamida obtenida como producto. Son ejemplos de iones contrarios los iones cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato y semejantes.

10 Alternativamente, la heteroaril- α -hidroxiacetamida de partida es una base libre que corresponde a una de las Fórmulas 1-7 y la heteroarilacetamida obtenida como producto es una sal de una base libre que corresponde a una de las Fórmulas 1A-7A. En general, los compuestos de Fórmulas 1A-7A pueden reaccionar con una composición que es un ácido más fuerte que el ácido conjugado de la heteroarilacetamida de Fórmulas 1A-7A. Dicho de otro modo, un compuesto con un pKa inferior al pKa de la heteroarilacetamida protonada de Fórmulas 1A-7A reaccionará formando sales. Una sal actualmente preferida es la sal hemitartrato de zolpidem (es decir, el compuesto de Fórmula 7A en la que cada uno de Y, X₁, R₁ y R₂ son metilo).

15 Las heteroaril- α -hidroxiacetamidas de Fórmulas 1-5 pueden prepararse por reacción del apropiado imidazo-derivado de anillo fusionado, con ácido glioxílico, obteniendo un α -hidroxiácido que seguidamente es acetilado, transformado en la α -acetoxiacetamida a través de una imidazolidina y desacetilado produciendo una α -hidroxiacetamida. Este procedimiento está descrito con más detalle en los documentos U.S. 4.675.323 y FR 2593179.

20 Las imidazopiridina- α -hidroxiacetamidas de Fórmulas 2-4 y 6-7, pueden ser preparadas, en general, por reacción del imidazo-derivado apropiado, con N,N-dimetil-2,2-dimetoxiacetamida o N,N-dimetil-2,2-dietoxiacetamida, para producir la imidazo- α -hidroxiacetamida utilizada 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.

25 En general, todos los productos, es decir, los compuestos de Fórmulas 1A-7A, puede formarse mediante hidrogenación directa de los compuestos de Fórmulas 1-7, respectivamente, en presencia de hidrógeno gaseoso, un ácido fuerte, un haluro y un catalizador de hidrogenación.

30 El catalizador de hidrogenación es, típicamente, un catalizador sólido en una forma cualquiera adecuada y eficaz para conseguir las reacciones de hidrogenación de la invención. En una realización, el catalizador es un catalizador de un metal precioso. Por ejemplo, el catalizador puede ser un catalizador de platino, paladio, rutenio, osmio, iridio o rodio, o una de sus combinaciones. En otra realización, el catalizador es un catalizador de un metal del grupo del platino. Por ejemplo, el catalizador puede ser un catalizador de paladio o platino. Todavía en otra realización, el catalizador es, de preferencia, un catalizador de platino.

35 El catalizador puede estar soportado sobre carbón, sulfato de bario, alúmina, carbonato de estroncio, carbonato cálcico y semejantes. Así, por ejemplo, los catalizadores incluyen paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbón, paladio sobre alúmina, paladio sobre carbonato de estroncio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre carbonato cálcico, y semejantes. En otra realización de la invención, preferiblemente, los catalizadores de paladio son paladio sobre sulfato de bario y paladio sobre carbón, en particular paladio sobre carbón.

40 El haluro utilizado en el procedimiento de la invención puede ser un ion fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. En una realización, preferiblemente, el haluro utilizado en el procedimiento es cloruro o bromuro. En otra realización, preferiblemente, el haluro es bromuro.

45 El origen del haluro puede ser cualquier sal que no interfiera con las etapas de purificación. Por ejemplo, el origen del haluro puede ser un haluro de un metal alcalino, un haluro de un metal alcalinotérreo, un haluro de un metal de transición, una sal haluro de un catión orgánico, o semejante. En una realización, el origen del haluro es un bromuro de un metal alcalino, un cloruro de un metal alcalino, un bromuro de un metal alcalinotérreo, un cloruro de un metal alcalinotérreo, un bromuro de un metal de transición, un cloruro de un metal de transición, una sal bromuro o cloruro de un catión orgánico, o semejante. En otra realización, el origen del haluro es una sal bromuro en la que el catión no interfiere con la purificación de los compuestos de Fórmulas 1A-7A. En una realización particular el origen del haluro es LiBr, NaBr, KBr, MgBr₂, CaBr₂ o NH₄Br. Todavía en otra realización, el origen del haluro es el LiBr o el KBr.

50 En general, el ácido fuerte o mezcla de ácidos fuertes tiene, preferiblemente, un pKa (con relación al agua) de -9 ó menos. Además, una vez que el material de partida de Fórmulas 1-7, el ácido fuerte, el haluro, el catalizador y el disolvente han sido cargados al recipiente de reacción, la mezcla de reacción posee, preferiblemente, una concentración de cloruro o bromuro de $2,1 \times 10^{-5}$ M a $1,8 \times 10^{-4}$ M, o menos. La evidencia experimental, hasta la fecha, pone de manifiesto, en general, que una concentración mayor de haluro influye negativamente en el rendimiento de la reacción. En una realización de la invención, el ácido fuerte es el ácido sulfúrico, el ácido perclórico o una mezcla de los ácidos sulfúrico y perclórico. En otra realización, el ácido fuerte es, preferiblemente, el ácido sulfúrico. Sin unirse a teoría alguna, se piensa que la adición del ácido fuerte y el haluro a la mezcla de reacción actúa evitando reacciones secundarias tales como la reducción de los dobles enlaces carbono-nitrógeno.

ES 2 336 126 T3

El procedimiento puede llevarse a cabo ventajosamente en el seno de disolventes del tipo de ácidos carboxílicos o de tipo alcohólico. Por ejemplo, el disolvente puede ser metanol, etanol, n-propanol, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y semejantes, o sus mezclas. Un disolvente actualmente preferido es un ácido carboxílico; de preferencia, el disolvente es el ácido acético.

5

El origen del hidrógeno para la reacción de hidrogenación es, preferiblemente, el hidrógeno gaseoso. La presión del gas está comprendida, típicamente, en el intervalo de 1 a 4 atmósferas. En una realización el intervalo de presiones es desde 1 a 3 atmósferas, En otra realización de la invención, el intervalo de presiones es desde 2,0 a 2,8 atmósferas.

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

En general puede emplearse para llevar a cabo el procedimiento de la invención, cualquier recipiente de reacción capaz de soportar la presión, la temperatura y las propiedades corrosivas de la mezcla de reacción.

15

En una realización, el producto final se obtiene por filtración empleando procedimientos conocidos en la técnica. En otra realización, el método de filtración consiste en verter el producto de reacción en agua y añadir hidróxido sódico al 20% o hidróxido amónico hasta un pH de 7-8, y filtrar para obtener el producto deseado.

20 El grupo amido de la heteroaril- α -hidroxiacetamida de partida y el grupo amido de la heteroarilacetamida obtenida como producto, pueden, indeseablemente, ser hidrolizados por el agua formando el ácido carboxílico correspondiente. Por ejemplo, el α -hidroxizolpidem (AHZ) se hidroliza dando el ácido α -hidroxizolpídico y el zolpidem se hidroliza dando el ácido zolpídico.

25 La mezcla de reacción tiene varios orígenes potenciales de agua. Por ejemplo, el origen del haluro puede contener agua en una concentración de hasta 60% en peso, el ácido fuerte puede contener agua en una concentración de hasta 70% en peso, y ciertos catalizadores de los que se dispone en el comercio, tales como el catalizador de paladio sobre carbón, contienen tanto como el 50% de agua. Además, el agua es un producto de la reacción de hidrogenación y puede aumentar adicionalmente la concentración de agua existente en la mezcla de reacción; es decir, la hidrogenólisis de la heteroaril- α -hidroxiacetamida de partida (es decir, la composición de una de las Fórmulas 1-7) a la correspondiente heteroarilacetamida que se obtiene como producto (es decir, una composición de una de las Fórmulas 1A-7A) produce agua como subproducto.

30 Para reducir al mínimo las reacciones secundarias indeseables, la cantidad de agua de la mezcla de reacción se reduce, preferiblemente, al mínimo. En general, se prefiere que la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida respecto al agua existente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenación, sea mayor que 2:1. Más preferiblemente, la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida con respecto al agua existente en la mezcla de reacción es mayor que 5:1. Todavía más preferiblemente, la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida con respecto al agua existente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenación, es mayor que 10:1. Aun más preferiblemente, la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida con respecto al agua existente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenación, es mayor que 40:1. Todavía más preferiblemente, la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida con respecto al agua existente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenación, es mayor que 75:1. Aun más preferiblemente, la relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida con respecto al agua existente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenación, es mayor que 150:1.

35 En alguna extensión, la concentración de agua existente en la mezcla de reacción puede ser regulada formando una mezcla de reacción con materiales de partida relativamente anhidros. Por ejemplo, los catalizadores de paladio sobre carbón de que se dispone en el comercio que, típicamente, contienen aproximadamente 50% en peso de agua, pueden ser secados por medios conocidos en la técnica, tales como desecación, el uso de un agente desecante (sulfato magnésico, tamices moleculares y semejantes), calentamiento, desecación en vacío, y semejantes, hasta obtener una concentración de agua no mayor que el 5% en peso, de preferencia no mayor que el 1% en peso. Alternativamente, pueden seleccionarse otros catalizadores de que se dispone en el comercio, tales como paladio sobre sulfato de bario que, típicamente, contienen menos agua.

50

55 Cuando se selecciona un catalizador de paladio sobre carbón, el contenido de agua de la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenólisis es, preferiblemente, menor que el 2,5% en peso; más preferiblemente, menor que el 2,0% en peso; aún más preferiblemente, menor que el 1,0% en peso; y todavía más preferiblemente, menor que el 0,1% en peso. En otra realización, el contenido de agua de la mezcla de reacción es menor que el 2,5% en peso al comienzo de la reacción de hidrogenólisis y se mantiene en esta concentración hasta que cesa la reacción de hidrogenólisis. Alternativamente, el contenido de agua es menor que el 2,0% en peso al comienzo de la reacción de hidrogenólisis y se mantiene en esta concentración hasta que cesa la reacción de hidrogenólisis. Todavía, en otra realización, el contenido de agua es menor que el 1,0% en peso al comienzo de la reacción de hidrogenólisis y se mantiene en esta concentración hasta que cesa la reacción de hidrogenólisis. Aun en otra realización, el contenido de agua de la mezcla de reacción es menor que el 0,1% en peso al comienzo de la reacción de hidrogenólisis y se mantiene en esta concentración hasta que cesa la reacción de hidrogenólisis.

60

65

La concentración de agua de la mezcla de reacción puede regularse también incluyendo en la mezcla de reacción un captador de agua. El captador de agua puede añadirse por separado desde los otros componentes de la mezcla de reacción o, alternativamente, puede mezclarse previamente con los otros componentes y combinarse después la mezcla con el resto de componentes. Por ejemplo, el captador de agua puede mezclarse con el ácido fuerte para formar una mezcla de captador-ácido y combinarse luego esta mezcla con uno o más de los otros componentes (por ejemplo, el catalizador, el origen del haluro o el sustrato de la heteroaril- α -hidroxiacetamida) para formar la mezcla de reacción. A modo de otro ejemplo, el captador de agua puede combinarse con el origen del haluro para formar una mezcla de captador-origen del haluro y combinarse después esta mezcla con uno o más de los otros componentes (por ejemplo, el catalizador, el ácido fuerte o el sustrato de la heteroaril- α -acetamida) para formar la mezcla de reacción. A título de otro ejemplo, el captador de agua puede combinarse con el sustrato de heteroaril- α -hidroxiacetamida para formar una mezcla de captador-sustrato y combinarse luego esta mezcla con uno o más de los otros componentes (por ejemplo, el catalizador, el ácido fuerte o el origen del haluro) para formar la mezcla de reacción. Como otro ejemplo adicional, el captador de agua puede combinarse con el catalizador para formar una mezcla de captador-catalizador y combinarse luego esta mezcla con uno o más de los otros componentes (por ejemplo, el ácido fuerte, el origen del haluro o el sustrato de heteroaril- α -hidroxiacetamida) para formar la mezcla de reacción. La concentración de agua de la mezcla de reacción antes del comienzo o al comienzo de la reacción de hidrogenólisis, puede estar influida, por consiguiente, por la cantidad de captador de agua añadida a la mezcla de reacción. Por ejemplo, si se añade a la mezcla de reacción un equivalente del captador de agua por mol de agua presente, todo el captador de agua se consumirá y parte del agua existente en la mezcla de reacción se separará. Alternativamente, si se añade a la mezcla de reacción más de un equivalente del captador de agua por mol de agua presente, la totalidad del agua se separará y quedará parte del captador de agua que reaccionará con el agua producida en la reacción de hidrogenólisis.

En general, el captador de agua es, preferiblemente, una composición que reacciona con el agua o que absorbe agua. Como compuestos ejemplares que reaccionan con el agua se incluyen anhídridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, óleum y semejantes. Como sustancias ejemplares que absorben agua se incluyen sales inorgánicas anhidras que forman hidratos (por ejemplo, sulfato magnésico), tamices moleculares, y semejantes. Preferiblemente, el captador de agua es una composición que por reacción con agua forma el disolvente o uno de los componentes de un sistema (mezcla) disolvente. Por ejemplo, cuando el disolvente es el ácido acético (o comprende ácido acético), el captador de agua es, preferiblemente, anhídrido acético que reacciona con el agua formando ácido acético; alternativamente, pueden utilizarse otros anhídridos de ácidos carboxílicos.

En una realización que sirve de ejemplo, se añade un captador de agua en una cantidad suficiente para separar el agua asociada a los reactivos, en especial el ácido fuerte, el origen del haluro y el catalizador. En general se prefiere añadir al menos 0,1 equivalentes del captador por mol de agua presente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenólisis; más preferiblemente, añadir al menos 0,5 equivalentes del captador por mol de agua presente en la mezcla de reacción al comienzo de la hidrogenólisis; y aún más preferiblemente, añadir 0,9 equivalentes del captador por mol de agua presente en la mezcla de reacción al comienzo de la reacción de hidrogenólisis. Por ejemplo, en la conversión de α -hidroxizolpidem en zolpidem, el ácido acético es el disolvente preferido y se prefiere, en general, que la mezcla de reacción contenga, por lo menos, 0,10 moles de anhídrido acético por mol de agua presente al comienzo de la reacción de hidrogenólisis, y más preferiblemente, por lo menos, 0,9 moles de anhídrido acético por mol de agua presente al comienzo de la reacción de hidrogenólisis, para captar el agua.

En algunas realizaciones, puede preferirse incluir más de un equivalente del captador de agua por mol de agua presente en la mezcla de reacción al comienzo de la hidrogenólisis, por tanto puede emplearse un exceso de captador de agua para recoger el agua generada por la reacción de hidrogenólisis. Los equivalentes de exceso del captador de agua pueden estar presentes en la mezcla de reacción en una relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida inicial con respecto al captador de agua en exceso, de al menos 20:1. Alternativamente, los equivalentes de exceso del captador de agua pueden estar presentes en la mezcla de reacción en una relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida inicial respecto al captador de agua en exceso, de al menos 10:1. En otra realización, los equivalentes de exceso del captador de agua pueden estar presentes en la mezcla de reacción en una relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida inicial con respecto al captador de agua en exceso, de al menos 5:1. En otra realización, los equivalentes de exceso del captador de agua pueden estar presentes en la mezcla de reacción en una relación molar de la heteroaril- α -hidroxiacetamida inicial con respecto al captador de agua en exceso, de al menos 1:1.

Ventajosamente, el rendimiento de la conversión de α -hidroxizolpidem a zolpidem utilizando el procedimiento de la presente invención, mejoró mediante la adición de un agente de captación de agua (por ejemplo, anhídrido acético). Esta mejora de rendimiento resultó de la reducción de la reacción secundaria de hidrólisis de la amida.

60 *Definiciones*

A menos que se indique de otro modo, los grupos alquilo descritos en esta memoria son, preferiblemente, grupos alquilo inferiores que contienen desde uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Estos grupos pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y semejantes.

A menos que se indique de otro modo, los grupos alqueno descritos en esta memoria son, preferiblemente, grupos alqueno inferiores que contienen desde dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de

ES 2 336 126 T3

carbono. Estos grupos pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, y semejantes.

5 A menos que se indique de otro modo, los grupos alquinilo descritos en esta memoria son, preferiblemente, grupos alquinilo inferiores que contienen desde dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Estos grupos pueden ser de cadena lineal o ramificada, e incluyen etenilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo, y semejantes.

10 El término “aromático” tal como se usa en esta memoria, solo o formando parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homocíclicos o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son, preferiblemente, grupos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen desde 6 a 14 átomos en la parte cíclica. El término “aromático” engloba los grupos “arilo” y “heteroarilo” definidos a continuación.

15 Los términos “arilo” o “ar” tal como se usan en esta memoria, solos o formando parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen desde 6 a 12 átomos de carbono en la parte cíclica, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Los grupos arilo más preferidos son fenilo y fenilo sustituido. La expresión “ácido carboxílico” se refiere a un compuesto RC(O)OH en cuya fórmula R puede ser hidrógeno o alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos o sin sustituir, arilo, o arilo sustituido. Son ácidos carboxílicos ejemplares el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido etanoico, el ácido propiónico y semejantes.

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

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

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

30 Los términos “heterociclo” o “heterocíclico” tal como se usan en esta memoria, solos o como parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, totalmente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en un anillo por lo menos, y, preferiblemente, 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo posee, preferiblemente, 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo que sirven de ejemplo incluyen grupos heteroaromáticos tales como furilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y semejantes. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

40 El término “heteroarilo” tal como se usa en esta memoria, solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que poseen, por lo menos, un heteroátomo en un anillo por lo menos, y de preferencia 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo posee, preferiblemente, 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono. Los heteroarilos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, y semejantes. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

50 Los términos “hidrocarburo” e “hidrocarbilo” tal como se usan en esta memoria, 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 hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique de otro modo, estos restos comprenden, preferiblemente, 1 a 20 átomos de carbono.

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

60 La expresión “catalizador de metales preciosos” se refiere a un catalizador metálico sólido en cualquier forma adecuada y que es eficaz para conseguir las reacciones de hidrogenación de la presente invención. Los catalizadores de metales preciosos que sirven de ejemplo y son preferidos, incluyen platino, paladio, rutenio, osmio, iridio, rodio y semejantes, o sus mezclas.

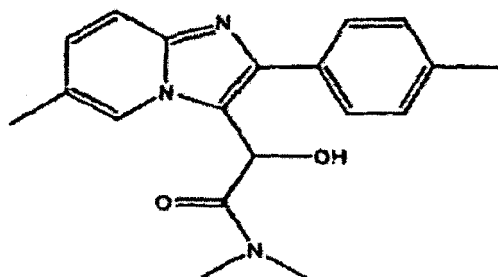
Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

Ejemplos

En general, se usó un reactor de Parr para las reacciones bajo hidrógeno, a menos que se cite un agitador de Parr. La velocidad de agitación fue la misma en todos los experimentos y se estimó que era de alrededor de 300 RPM.

Ejemplo 1

Conversión de alfa-hidroxisolpidem en zolpidem base

**AHZ**

Se preparó alfa-hidroxisolpidem (AHZ) mediante procedimientos operatorios similares a los de patente de EE.UU. No. 4.794.185. Muestras del AHZ pueden tener en ellas iones cloruro hasta 0,5% en peso. El ion cloruro tiene efecto sobre la reducción. Las muestras fueron lavadas con agua hasta que la concentración de cloruro (como NaCl) era tan baja como era posible, en la región de 0,04% de cloruro, en peso.

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido a 40 ml con ácido acético glacial (esta solución se usó en varios experimentos).. Una muestra de AHZ de bajo contenido de cloruro, 1,50 g, se pesó en el recipiente de vidrio insertado en un reactor de Parr provisto de agitación (volumen del reactor, 450 ml). Se añadieron 37 ml de ácido acético glacial seguido de 3,0 ml de la solución de ácido sulfúrico (que contenía 0,51 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se agitó por rotación hasta que se disolvió el sólido. A la solución se añadió 25 μ l de LiBr 1,4 M en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar que se había mezclado y se había lavado el sólido adherido al lado del vidrio. Luego, se añadió el catalizador (Engelhard), Pd al 5% sobre BaSO₄. Se cerró el reactor y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno a una presión de 69 kPa y se ventiló dos veces. El sistema se llenó con hidrógeno a una presión de 138-172 kPa y se puso en marcha el agitador a velocidad media. El sistema se calentó a 70°C y se reguló la temperatura usando un par termoelectrónico. Cuando la reacción hubo alcanzado 60-70°C el sistema se ajustó a una presión de hidrógeno de 241 kPa. Se cerró la entrada de más hidrógeno en una reacción a esta escala. La reacción se continuó durante 21 horas. En general, fueron suficientes algunas horas después de que no hubiera cambio de la presión de hidrógeno, para completar, esencialmente, la reacción. Se dejó enfriar la mezcla a 20-40°C. El reactor se ventilo, 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 hacer pasar la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de filtro de microfibras (fibra de vidrio) de Whatman. El filtrado se vertió con agitación, en 80 ml de agua enfriada con hielo. Se añadió, aproximadamente, 50 ml de hidróxido amónico, lentamente, hasta un pH > 8. La mezcla se agitó diez minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era zolpidem base de 98,2% de pureza por medida del área por HPLC. El rendimiento fue, típicamente, 90%.

Ejemplos de procesos llevados a cabo mediante el procedimiento operatorio anterior se proporcionan en la tabla que figura seguidamente. Todos los reactivos están en las cantidades descritas en el Ejemplo 1, excepto la sal bromuro. Se utilizaron reactivos de calidad para análisis (AR). La cantidad total de solución de sal utilizada se indica en la tabla. Los productos con una pureza de 69% por lo menos, fueron recrystalizados en isopropanol, como en el Ejemplo, obteniendo zolpidem de >95% de pureza.

ES 2 336 126 T3

REDUCCIONES DE ALFA-HIDROXIZOLPIDEM A ZOLPIDEM BASE					
Ejemplo	Solución acuosa de sal bromuro	Rendimiento %	Zolpidem por ciento, del área en HPLC	AHZ por ciento, del área en HPLC	Tiempo de reacción (horas)
1	25 µl de LiBr 1,4 M	90	98,2	0,2	21
2	50 µl de LiBr 1,4 M	90	95,3	0,6	6
3	15 µl de LiBr 1,4 M	88	69,6	9,2	22
4	25 µl de NaBr 1,4 M	91	92,3	1,6	5
5	35 µl de KBr 1,4 M	91	98,5	0,4	6

Ejemplo 6

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido a 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó una muestra de AHZ (3,00 g) de bajo contenido de cloruro. A esta muestra se añadieron 37 ml de ácido acético glacial, seguido de 6,0 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se hizo girar hasta que se disolvió el sólido. A la mezcla se añadió 30 µl de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar el mezclado y arrastrar por lavado la solución que hubiera quedado sobre el lado del vidrio. Después, se añadieron 267 mg de catalizador (Engelhard), 5% de Pd sobre BaSO₄. El reactor se cerró y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas se llenó el sistema con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno a una presión de 68,5 kPa y se ventiló dos veces. El sistema se llenó a una presión de hidrógeno de 138-172 kPa y se puso en marcha el agitador a velocidad media. El sistema se calentó a 70°C y se reguló usando un par termoelectrónico. Cuando la reacción hubo alcanzado 60-70°C el sistema se ajustó a una presión de hidrógeno de 207-241 kPa. Se cortó el acceso de más hidrógeno en una reacción a esta escala. La reacción se continuó a 70°C al menos hasta que no hubo cambio de presión, 17 horas en este caso. Después de la reacción, se dejó enfriar la mezcla a 20-40°C. El reactor se ventiló, 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 hacer pasar la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras, Whatman. El filtrado se vertió con agitación, en 100 ml de agua enfriada con hielo. Se añadieron lentamente 55 ml de hidróxido amónico hasta un pH > 8. La mezcla se agitó diez minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era zolpidem base de 98,4% de pureza, por medida del área en la HPLC. El rendimiento fue 92%.

Ejemplo 7

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido a 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó una muestra de AHZ (4,50 g) de bajo contenido de cloruro. A esta muestra se añadieron 35 ml de ácido acético glacial, seguido de 9,0 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se agitó por rotación hasta que se disolvió el sólido. A la mezcla se añadió 45 µl de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar el mezclado y arrastrar por lavado cualquier solución que hubiera quedado sobre el lado del vidrio. Después, se añadieron 400 mg de catalizador (Engelhard), 5% de Pd sobre BaSO₄. El reactor se cerró y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas se llenó el sistema con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno a una presión de 69 kPa y se ventiló dos veces. El sistema se llenó a una presión de hidrógeno de 172 kPa y se puso en marcha el agitador a velocidad media. El sistema se calentó a 70°C y se reguló usando un par termoelectrónico. Cuando la reacción hubo alcanzado 60-70°C el sistema se ajustó a una presión de hidrógeno de 241 kPa. Se cortó el acceso de más hidrógeno en una reacción a esta escala. La reacción se continuó a 70°C durante 6 horas. Después de la reacción, se dejó enfriar la mezcla a 20-40°C, con agitación. El reactor se ventiló, 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 hacer pasar la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras, Whatman. El filtrado se vertió en 130 ml de agua enfriada con hielo. Se añadió lentamente 60 ml de hidróxido amónico hasta pH > 8. La mezcla se agitó diez minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era zolpidem base de 88,9% de pureza, por medida del área en la HPLC, y contenía algo de AHZ (4,8%) sin reaccionar. El rendimiento fue 97%.

ES 2 336 126 T3

Ejemplo 8

Recristalización del zolpidem crudo

5 Algunas muestras eran bastante puras como producto crudo, pero algunas solamente tenían una pureza de alrededor del 70%; ambos tipos fueron recristalizados en isopropanol.

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

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

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

Ejemplo 9

O-acetato de α -hidroxizolpidem

25 El O-acetato de AHZ se produjo junto con el zolpidem obtenido como producto durante el curso de las hidrogenaciones anteriores (Ejemplos 1-7) y puede detectarse en el producto en cantidades pequeñas. Simplemente, calentando AHZ en ácido acético glacial con la cantidad típica de ácido sulfúrico presente se convertirá la mayor parte de éste en el acetato, en unas pocas horas, a 70°C. Sin embargo, para obtener una muestra limpia para el Ejemplo 10, se empleó el procedimiento operatorio que sigue.

30 Una mezcla de 3,00 g de AHZ, 1,50 ml de trietilamina, 15 ml de diclorometano y 130 mg de 4-dimetilaminopiridina, se agitó en un baño de hielo. Se añadió 0,75 ml de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó durante la noche bajo nitrógeno, dejando que fundiera el hielo y que la reacción alcanzase la temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de diclorometano seguido de 5 ml de NaOH 1 M. El pH era > 11. La mezcla se dejó separar y se secó el diclorometano con sulfato magnésico. Se evaporó el diclorometano 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 en alto vacío durante algunas horas obteniendo 2,6 g del producto deseado. La NMR (300 MHz, CDCl₃) mostró picos aromáticos en valores de δ de 8,47 (1H, ancho), 7,56 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,83 (s, 1H) así como picos de metilo desde 2,3-2,9 (15H, total), con el acetato CH₃ en δ 2,3.

Ejemplo 10

Zolpidem

45 Una muestra de 1,57 g del O-acetato del Ejemplo 9 se disolvió en 37 ml de ácido acético glacial y a esta solución se añadió 0,5 ml de ácido sulfúrico (3 ml de solución de ácido acético) seguido de 25 μ l de solución acuosa 1,4 M de NaBr y 263 mg de Pd al 5% sobre BaSO₄. La hidrogenación se llevó a cabo a una presión de 207-276 kPa, del modo habitual, durante 7 horas. Se añadió hidrógeno, según se necesitó, cuando la presión era más próxima a 207 kPa. El tratamiento del modo habitual proporcionó 1,13 g (86% de rendimiento) El análisis por HPLC indicó 74,4% de zolpidem, 15,6% de material de partida y 4,7% de AHZ. El producto crudo se recristalizó en isopropanol obteniendo zolpidem.

Ejemplo 11

O-propionato de α -hidroxizolpidem

60 Una mezcla de 4,00 g de AHZ, 2,08 ml de trietilamina, 20 ml de diclorometano y 185 mg de 4-dimetilaminopiridina, se agitó en un baño de hielo. Se añadió 1,20 ml de cloruro de propionilo y la mezcla se agitó durante la noche bajo nitrógeno, dejando fundir el hielo y que la reacción alcanzase la temperatura ambiente. Después, se añadieron 5 ml de agua seguidos de 0,5 ml de NaOH 1 M. El pH era 8,2. La mezcla se separó y se concentró la solución de diclorometano en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con 40 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua. Se separó el acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó en un evaporador rotatorio obteniendo un sólido. Este sólido se dejó en alto vacío una hora obteniendo 4,2 g del producto deseado.

65 NMR (300 MHz, CDCl₃): 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 repetido, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

ES 2 336 126 T3

Ejemplo 12

Zolpidem

5 Una muestra de 1,66 g del O-propionato del Ejemplo 11, se disolvió en 40 ml de ácido acético glacial y a esta solución se añadió 0,5 ml de ácido sulfúrico (3 ml de solución de ácido acético) seguido de 35 μ l de solución acuosa 1,4 M de NaBr y 262 mg de Pd al 5% sobre BaSO₄. La hidrogenación se llevó a cabo en una presión de 207-276 kPa del modo habitual durante 12,5 horas. Se mantuvo una presión de hidrógeno de 207-276 kPa añadiendo periódicamente hidrógeno desde la bombona.. El tratamiento del modo habitual proporcionó 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 AH, así como otros picos. El producto
10 crudo se recristalizó en isopropanol obteniendo zolpidem.

Ejemplo 13

15

Zolpidem

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido a 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó una muestra de AHZ (7,5 g) de bajo contenido de cloruro. A esta muestra se añadieron 30 ml de ácido acético glacial, seguido de 15 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla se agitó por rotación hasta que se disolvió el sólido. A la mezcla se añadió 54 μ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar el mezclado y arrastrar por lavado el sólido que pudiera quedar sobre el lado del vidrio. Después, se añadieron 406 mg de catalizador (Engelhard), 5% de Pd sobre BaSO₄. El reactor se cerró y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas se llenó el sistema con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno a una presión de 69 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó con una presión de hidrógeno de 172 kPa y se puso en marcha el agitador a velocidad media. El sistema se calentó a 70°C y se reguló usando un par termoelectrónico. Cuando la reacción hubo alcanzado 60-70°C el sistema se ajustó a una presión de hidrógeno de 255 kPa. Se cerró la válvula de hidrógeno y se añadió hidrógeno periódicamente para mantener una presión de 207-276 kPa.. La reacción se continuó a 70°C durante 6 horas. Después de la reacción, se dejó enfriar la mezcla a 31°C, con agitación. El reactor se ventiló, 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 hacer pasar la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras, Whatman. El filtrado se vertió con agitación en 150 ml de agua enfriada con hielo, seguido de un enjuague del matraz con 20 ml de agua añadida al 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. Se añadieron lentamente 70 ml de hidróxido amónico hasta pH > 9. La mezcla se agitó 20 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua. Este material era zolpidem base con una pureza de 98,3% obtenida por medida del área de la HPLC. El rendimiento fue 87%.

Ejemplo 14

Zolpidem

Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido a 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó una muestra de AHZ (9,0 g) de bajo contenido de cloruro. A esta muestra se añadieron 30 ml de ácido acético glacial, seguido de 15 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado). A la mezcla se añadió 65 μ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar el mezclado y arrastrar por lavado el sólido que hubiera quedado sobre el lado del vidrio. Después, se añadieron 481 mg de catalizador (Engelhard), 5% de Pd sobre BaSO₄. El reactor se cerró y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas se llenó el sistema con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno a una presión de 69 kPa y se ventiló, dos veces. El sistema se llenó a una presión de hidrógeno de 172 kPa y se puso en marcha el agitador a velocidad media. El sistema se calentó a 70°C y se reguló usando un par termoelectrónico. Cuando la reacción hubo alcanzado 70°C el sistema se mantuvo en una presión de hidrógeno de 207-276 kPa. La reacción se continuó a 70°C durante 14 horas. Después de la reacción, se dejó enfriar la mezcla a 31°C, con agitación. El reactor se ventiló, 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 hacer pasar la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras, Whatman. El resto del tratamiento fue como en el ejemplo 13. El producto tenía una pureza de 95,0% por HPLC. El rendimiento fue 91%.

60

Ejemplo 15

Zolpidem

65 Se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado (6,8 ml) diluido a 40 ml con ácido acético glacial. Se pesó una muestra de AHZ (9,0 g) de bajo contenido de cloruro. A esta muestra se añadieron 30 ml de ácido acético glacial, seguido de 18 ml de la solución de ácido sulfúrico en ácido acético (contiene 3,0 ml de ácido sulfúrico concentrado). A la mezcla se añadió 65 μ l de NaBr 1,4 M en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar el mezclado y

ES 2 336 126 T3

arrastrar por lavado el sólido que pudiera quedar sobre el lado del vidrio. Después, se añadió 483 mg de catalizador (Engelhard), 5% de Pd sobre BaSO₄. El reactor se cerró y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas se llenó el sistema con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno a una presión de 69 kPa y se ventiló dos veces. El sistema se llenó a una presión de hidrógeno de 172 kPa y se puso en marcha el agitador a velocidad media. El sistema se calentó a 70°C y se reguló usando un par termoeléctrico. Cuando la reacción hubo alcanzado 70°C el sistema se mantuvo en una presión de hidrógeno de 207-276 kPa. La reacción se continuó a 70°C durante 14 horas. Después de la reacción, se dejó enfriar la mezcla a 31°C, con agitación. El reactor se ventiló, 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 hacer pasar la mezcla desde el reactor al vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras, Whatman. El resto del tratamiento fue como en el ejemplo 13. El producto tenía una pureza de 97,8% por HPLC. El rendimiento fue 91%.

Ejemplo 16

Una muestra de 1,00 g de AHZ se disolvió en 25 ml de AcOH. Se añadió ácido sulfúrico, 0,34 ml, en ácido acético (1 ml de solución), seguido de 50 µl de solución acuosa 1,4 M de NaCl y 175 mg de Pd al 5% sobre BaSO₄. La hidrogenación se llevó a cabo a 70°C y una presión de 138 kPa en un aparato Agitador de Parr durante 4,5 horas. Por filtración y tratamiento acuoso hasta un pH básico se obtuvo el producto crudo. La HPLC indicó que el 36% de este producto era zolpidem.

Ejemplo 17

Una muestra de 1,00 g de AHZ se disolvió en 25 ml de AcOH. Se añadió ácido sulfúrico, 0,34 ml, en ácido acético (1 ml de solución), seguido de 4,0 mg de cloruro de colina (Aldrich) y 170 mg de Pd al 5% sobre BaSO₄. La hidrogenación se llevó a cabo a 70°C y una presión de 138-207 kPa en un aparato Agitador de Parr durante cuatro horas. Por filtración y tratamiento acuoso hasta un pH básico se obtuvo el producto crudo, 0,87 g. La HPLC del producto crudo indicó que el 64% de este producto era zolpidem.

Ejemplo 18

Se pesó una muestra de 1,50 g de AHZ. A esta muestra se añadieron 45 ml de ácido acético glacial seguido de 2,01 g de ácido perclórico de 70% ACS y 35 µl de NaBr 1,4 M, en agua. La mezcla se agitó por rotación para asegurar el mezclado y arrastrar el sólido que pudiera quedar sobre el lado del vidrio. Después se añadieron 250 mg de catalizador de Pd al 5% sobre BaSO₄ (Engelhard). Se cerró el reactor y se colocó en una manta de calefacción. A través de las válvulas apropiadas el sistema se llenó con nitrógeno y se ventiló varias veces. Se añadió hidrógeno y se mantuvo en una presión de 103-138 kPa. El sistema se calentó a 70°C y se reguló usando un par termoeléctrico. La reacción se continuó durante 5 horas. El tratamiento acuoso con amoníaco proporcionó un producto gomoso. Por extracción con diclorometano se obtuvo el producto crudo. La HPLC indicó que el 35% del producto era zolpidem base.

Ejemplo 19

Una muestra de 1,00 g de AHZ se disolvió en 25 ml de AcOH. Se añadió ácido sulfúrico, 0,34 ml, en ácido acético (1 ml de solución), seguido de 25 µl de solución acuosa de NaF 0,95 M y 175 mg de Pd al 5% sobre BaSO₄. La hidrogenación se llevó a cabo a 70°C y una presión de 138-207 kPa en un aparato Agitador de Parr durante cinco horas. Por filtración y tratamiento acuoso hasta pH básico se obtuvo el producto crudo, una goma. La HPLC del producto crudo indicó que el 29% de este producto era zolpidem. También estaba presente AHZ, 23%, y acetato de O-AHZ, 34%.

Ejemplo 20

Una muestra de 3,00 g de AHZ se disolvió en 40 ml de ácido fórmico de 96%. Se añadió 1,86 g de ácido sulfúrico, seguido de 30 µl de solución acuosa de NaBr 1,4 M y 268 mg de Pd al 5% sobre BaSO₄. La hidrogenación se llevó a cabo a 70°C y una presión de 207-276 kPa durante 5 horas. Se filtró la mezcla y se lavó con 4 ml de ácido fórmico. El filtrado se vertió en 120 ml de agua seguido de un enjuague con 20 ml de agua. Se añadió hidróxido amónico hasta un pH superior a 8. La mezcla se extrajo con 100 ml de diclorometano seguido de 50 ml más de diclorometano. Se separó el diclorometano y se evaporó obteniendo un aceite que solidificó dando 2,59 g. El análisis por HPLC indicó 78% de zolpidem base y 18% de AHZ.

ES 2 336 126 T3

Ejemplo 21

Zolpidem a partir de sulfato de AHZ

5 Una muestra de 15,0 g de sulfato de alfa-hidroxizolpidem se suspendió en 45 ml de ácido acético glacial en el recipiente de vidrio incluido en un reactor de Parr. Se añadió ácido sulfúrico concentrado, 0,72 g, seguido de 58 μ l de solución acuosa 4 M de NaBr y 1,23 g de Pd al 5% sobre BaSO₄. Después se añadió 1,7 ml de anhídrido acético seguido de 5 ml de ácido acético glacial para lavar los lados. La mezcla se agitó a 500 RPM y se calentó a 87°C. Se mantuvo una presión de hidrógeno de 138-207 kPa durante 5 horas. La filtración y el tratamiento con agua y alcohol isopropílico más hidróxido amónico hasta pH 9, proporcionaron 10,0 g de un sólido después de secar. La HPLC indicó por área, 98% de zolpidem base.

Ejemplo 22

15 Un reactor de Parr para trabajo a presión provisto de una inclusión de vidrio, se cargó con 1,2 g de catalizador húmedo (aproximadamente 50%), de Pd al 5% sobre carbón, 30,5 g de AHZ, 65 ml de ácido acético, 14,1 g de ácido sulfúrico de 98%, 0,15 ml de solución acuosa 4 M de bromuro sódico y 7,0 g de anhídrido acético. La mezcla se agitó a 500 RPM a 87,5°C durante seis horas. Después de enfriar, se filtró el catalizador desde la mezcla y se lavó con 30 ml de agua destilada. Se reunieron el filtrado y los lavados. Después de reunir se añadieron 90 ml de alcohol isopropílico y 30 ml de agua destilada; se añadió solución acuosa de hidróxido amónico para ajustar el pH a 9 (aproximadamente 125 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C, con agitación. Se filtró el sólido resultante y se lavó con 100 ml de agua destilada. Después se secó el sólido a 90°C obteniéndose 25,6 g de zolpidem base; el rendimiento fue 88,6%.

Ejemplo 23

30 Un recipiente para trabajo a presión se cargó con AHZ, ácido sulfúrico, anhídrido acético, bromuro sódico y un catalizador de paladio sobre carbón. Se purgó el recipiente y se puso bajo presión con hidrógeno (207 kPa). Seguidamente el recipiente se calentó a 80°C durante cuatro horas, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente (25°C aproximadamente), expulsando el hidrógeno gaseoso en exceso y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua. Se reunieron el filtrado y los lavados y se añadió alcohol isopropílico seguido de enfriamiento a 0-5°C. Después de enfriar se añadió hidróxido amónico para ajustar el pH de la mezcla a pH 9, asegurándose de que la temperatura fuera inferior a 40°C. Se agitó la mezcla una vez ajustado el pH y se enfrió a 5-15°C, seguido de filtración y lavado tres veces con agua. Se secó el producto a 75°C; el rendimiento de zolpidem fue 92%.

Ejemplo 24

40 Se reunieron en un reactor de vidrio alfa-hidroxizolpidem (1,35 kg), ácido acético (1,42 kg), paladio al 5% sobre carbón (38,6 g) y solución de bromuro sódico (6,6 ml), y se cerró el reactor. Se añadieron al reactor ácido sulfúrico (0,625 kg) y anhídrido acético (0,31 kg), con enfriamiento, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 70°C. Después de la adición de los reactivos anteriores se purgó el reactor con nitrógeno, seguido de adición de hidrógeno gaseoso hasta una presión de 207 kPa. La mezcla de reacción se calentó a 80-85°C y se mantuvo en esta temperatura manteniendo la presión de hidrógeno en 207 kPa hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Típicamente, la absorción de hidrógeno continuó durante cuatro horas aproximadamente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20-30°C y se filtró para separar el catalizador. El catalizador filtrado se lavó con 1 litro de agua y el agua de lavado se añadió al filtrado. Se añadieron al filtrado 3 litros de agua y 3,15 kg de alcohol isopropílico, seguido de la adición de hidróxido amónico (4,15 kg aproximadamente), con enfriamiento, manteniendo la temperatura de la solución en 20-40°C, hasta un pH final de 8,8-9,5. La suspensión se enfrió a 5-20°C y se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con 3 litros de agua, aproximadamente. El sólido resultante se secó a 75°C. El rendimiento fue 1 kg.

55 A la vista de lo anterior, puede apreciarse que los diversos objetos de la invención son conseguidos y se alcanzan otros resultados ventajosos.

60

65

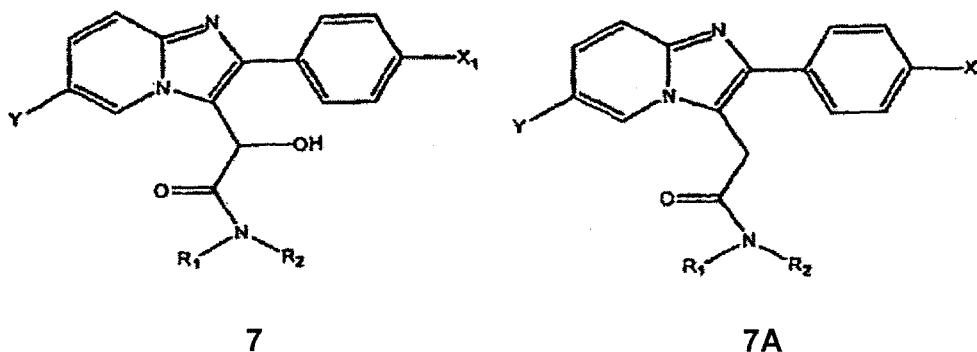
ES 2 336 126 T3

cíclico” y “heteroarílico” están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

5

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la heteroaril- α -hidroxiacetamida posee la estructura de la Fórmula 7 y la heteroaril-acetamida posee la estructura de la Fórmula 7A

10



20

25 en cuyas fórmulas:

Y es alquilo de C₁₋₄;

30

X₁ es alquilo de C₁₋₄; y

R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₅.

35

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el haluro es bromuro, el catalizador es paladio sobre carbón y el sistema disolvente comprende ácido acético.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, que comprende además un captador de agua, en donde el captador de agua es un anhídrido de un ácido carboxílico.

40

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el sistema disolvente comprende ácido acético y el captador de agua es anhídrido acético.

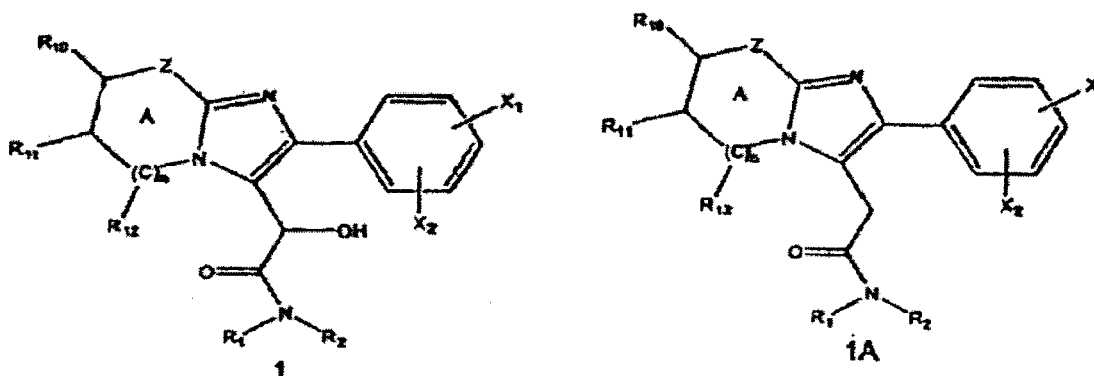
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la heteroaril- α -hidroxiacetamida es el α -hidroxizolpidem y la heteroarilacetamida es el zolpidem.

45

7. Un procedimiento de preparación de una heteroarilacetamida a partir de una heteroaril- α -hidroxiacetamida, cuyo procedimiento comprende formar una mezcla de reacción combinando una heteroaril- α -hidroxiacetamida, un ácido que tiene un pKa (con relación al agua) de -9 ó menos, un haluro, un catalizador y un captador de agua, y poner en contacto la mezcla de reacción con una fuente de hidrógeno, teniendo la heteroaril- α -hidroxiacetamida la estructura de la Fórmula 1 y teniendo la heteroarilacetamida la estructura de la Fórmula 1A.

50

55



65

ES 2 336 126 T3

en cuyas fórmulas:

Z es O, NR₂₀ ó CR₂₁;

5 X₁ y X₂ están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₆, -CF₃ y CH₃SO₂⁻;

R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno o hidrocarbilo;

10 R₁₀ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₄, 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 sin saturar, sustituido o sin sustituir, fusionado al anillo A que comprende R₁₀, el átomo de carbono al que está unido R₁₀, R₂₀, y el átomo de nitrógeno al que está unido R₂₀, o (ii) un anillo aromático, carbocíclico, de seis miembros, fusionado al anillo A que comprende R₁₀, R₁₁ y los átomos de carbono a los que están unidos R₁₀ y R₁₁, opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₄, o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R₁₀ y R₁₁ y los átomos de carbono a los que están unidos R₁₀ y R₁₁, opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible, o (ii) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R₁₁, R₁₂ y los átomos de carbono a los que están unidos R₁₁ y R₁₂, opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

25 R₁₂, si está presente, es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₄, o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo de seis miembros aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R₁₁, R₁₂ y los átomos de carbono a los que están unidos R₁₁ y R₁₂, opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

30 R₂₀ es alquilo de C₁₋₅ 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 sin saturar, sustituido o sin sustituir, fusionado al anillo A que comprende R₁₀, el átomo de carbono al que está unido R₁₀, R₂₀ y el átomo de nitrógeno al que está unido R₂₀;

R₂₁ es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁₋₄;

n es 0 ó 1;

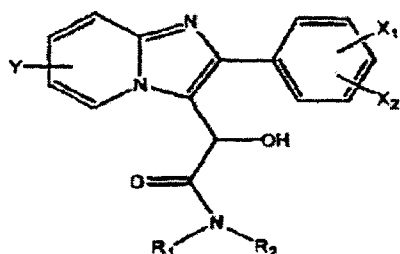
35 cada Y es, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁₋₄; y

cuando Z es CR₂₁, el anillo A es aromático,

40 en las que los grupos alquilo y alqueno pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada, o cíclicos; "aromático" denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos, opcionalmente sustituidos, y abarca grupos "arilo" y "heteroarilo"; "arilo" o "ar" denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos; los grupos "heterociclo" o "heterocíclico" y "heteroarílico" están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxil, hidroxil protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxil, ariloxil, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

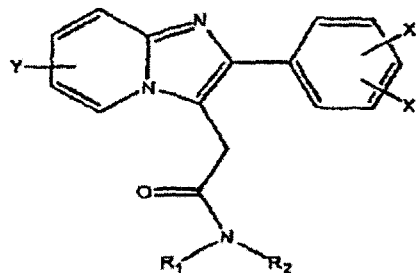
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la heteroaril- α -hidroxiacetamida posee la estructura de la Fórmula 6 y la heteroarilacetamida posee la estructura de la Fórmula 6A.

50



6

55



6 A

60

65

en cuyas fórmulas

Y es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁₋₄;

ES 2 336 126 T3

X_1 y X_2 están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} , $-CF_3$ y $CH_3SO_2^-$; y

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

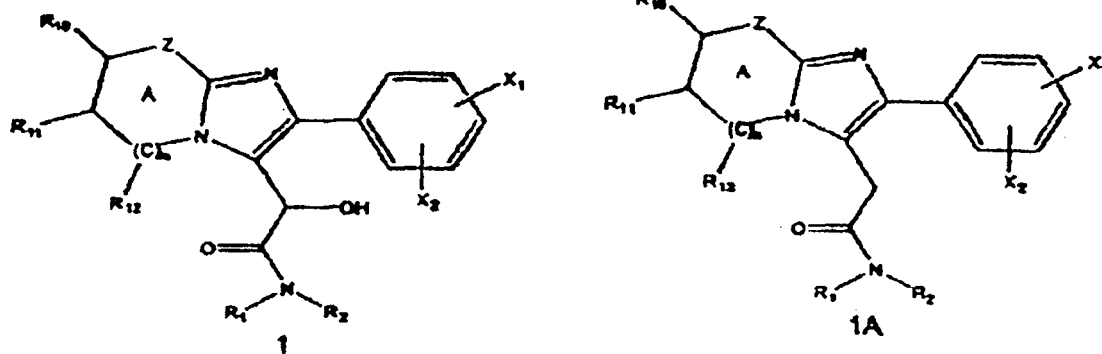
9. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que se usa más de 1,0 equivalente del captador de agua por mol de agua presente en la mezcla de reacción para tener exceso del captador de agua al poner en contacto la mezcla de reacción con la fuente de hidrógeno.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el sistema disolvente comprende un ácido carboxílico y el captador de agua comprende el anhídrido de ácido carboxílico correspondiente.

11. El procedimiento según la reivindicación 10 en el que la heteroaril- α -hidroxiacetamida es el α -hidroxizolpidem y la heteroarilacetamida es el zolpidem.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el ácido fuerte es el ácido sulfúrico, el haluro es un ion bromuro y el catalizador es paladio sobre carbón.

13. Un procedimiento de preparación de una heteroarilacetamida a partir de un heteroaril- α -hidroxiacetamida, cuyo procedimiento comprende hidrogenar directamente una heteroaril- α -hidroxiacetamida en presencia de hidrógeno gaseoso, en una mezcla de reacción que comprende un sistema disolvente, la heteroaril- α -hidroxiacetamida, al menos un ácido que tiene un pKa (con relación al agua) de -9 o menos, un haluro y un catalizador de paladio sobre carbón, en el que la mezcla de reacción contiene menos de 2,5% en peso de agua, la heteroaril- α -hidroxiacetamida corresponde a la Fórmula 1 y la heteroarilacetamida obtenida como producto corresponde a la Fórmula 1A



en cuyas fórmulas

Z es O, NR_{20} ó CR_{21} ;

X_1 y X_2 están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} , $-CF_3$ y $CH_3SO_2^-$;

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno o hidrocarbilo;

R_{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , 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 sin saturar, sustituido o sin sustituir, fusionado al anillo A que comprende R_{10} , el átomo de carbono al que está unido R_{10} , R_{20} , y el átomo de nitrógeno al que está unido R_{20} , o (ii) un anillo aromático, carbocíclico, de seis miembros fusionado al anillo A que comprende R_{10} , R_{11} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{10} y R_{11} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

R_{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R_{10} y R_{11} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{10} y R_{11} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible, o (ii) un anillo de seis miembros, aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R_{11} , R_{12} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{11} y R_{12} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

R_{12} , si está presente, es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-4} , o un miembro de un anillo fusionado en el que el anillo fusionado es (i) un anillo de seis miembros aromático, carbocíclico, fusionado al anillo A que comprende R_{11} , R_{12} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{11} y R_{12} , opcionalmente sustituido con Y en una de sus posiciones sustituible;

ES 2 336 126 T3

R_{20} es alquilo de C_{1-5} 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 sin saturar, sustituido o sin sustituir, fusionado al anillo A que comprende R_{10} , el átomo de carbono al que está unido R_{10} , R_{20} y el átomo de nitrógeno al que está unido R_{20} ;

5 R_{21} es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-4} ;

n es 0 ó 1;

cada Y es, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-4} ; y

10

cuando Z es CR_{21} , el anillo A es aromático,

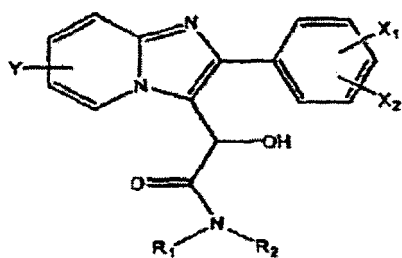
en las que los grupos alquilo y alqueno pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada, o cíclicos; "aromático" denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos, opcionalmente sustituidos, y abarca grupos "arilo" y "heteroarilo"; "arilo" o "ar" denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos; los grupos "heterociclo" o "heterocíclico" y "heteroarílico" están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo,

15

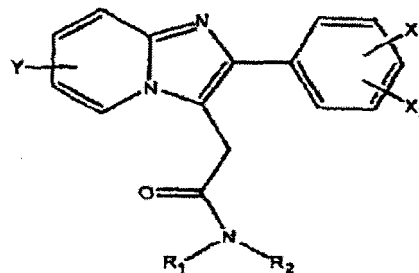
20 hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

25

14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la heteroaril- α -hidroxiacetamida posee la estructura de la Fórmula 6 y la heteroarilacetamida posee la estructura de la Fórmula 6A



6



6A

30

35

40

en cuyas fórmulas

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

45

X_1 y X_2 están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} , $-CF_3$ y CH_3SO_2 ; y

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

50

15. El procedimiento según la reivindicación 13 que comprende, además, un captador de agua.

55

16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que la heteroaril- α -hidroxiacetamida es el α -hidroxizolpidem y la heteroarilacetamida es el zolpidem, el ácido es el ácido sulfúrico, el haluro es un ion bromuro, el sistema disolvente comprende ácido acético y el captador de agua es el anhídrido acético.

60

18. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la mezcla de reacción contiene menos del 0,1% en peso de agua al comienzo de la hidrogenación.

65

19. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la mezcla de reacción contiene menos de 1,0% en peso de agua durante la hidrogenación.

20. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la mezcla de reacción contiene menos del 0,1% en peso de agua durante la hidrogenación.