

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 326**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

C07C 233/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2010** **E 10713940 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015** **EP 2419409**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un éster de ácido bifenil-2-ilcarbámico**

30 Prioridad:

14.04.2009 US 169046 P

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

08.05.2015

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB

72 Inventor/es:

EDNEY, DEAN, DAVID y
JOHN, MATTHEW, PETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 326 T3

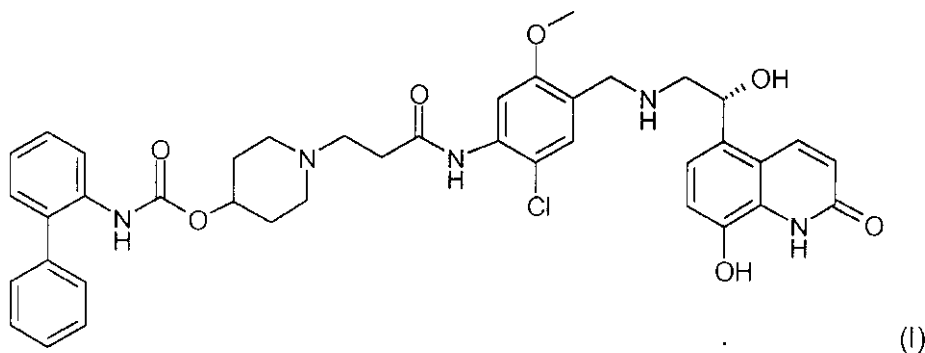
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un éster de ácido bifenil-2-ilcarbámico

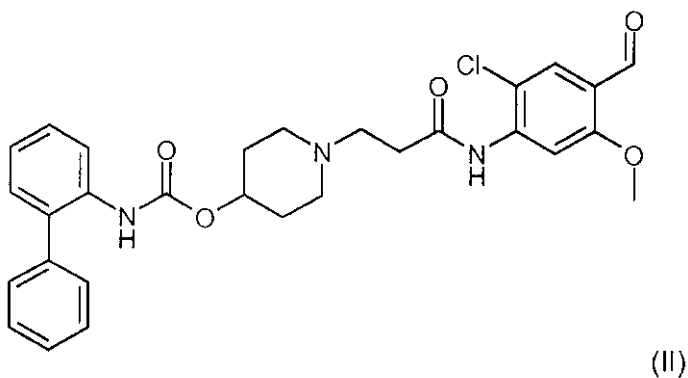
La presente invención se refiere a una nueva etapa clave del procedimiento para preparar éster 1-[2-(2-cloro-4-
5-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ilo
del ácido bifenil-2-ilcarbámico, que posee actividad antagonista muscarínica y agonista del receptor adrenérgico β_2 .

La solicitud de patente internacional WO 2004/074146 (Theravance Inc. South San Francisco, California, US),
presentada el 15 de febrero de 2004, da a conocer nuevos compuestos de bifenilo que son útiles en el tratamiento
10 de trastornos pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma. En particular, el
compuesto éster de 1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-
metoxi-fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-ilcarbámico se describe como que posee actividad
antagonista muscarínica y agonista del receptor adrenérgico β_2 . La estructura química del éster de 1-[2-(2-cloro-4-
10-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxi-fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-ilo
del ácido bifenil-2-ilcarbámico está representada por la fórmula (I):

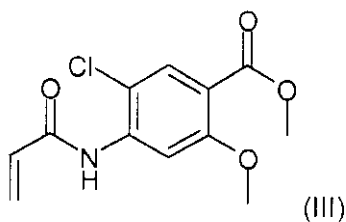


El documento WO 2004/074246 da cuenta de un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I).

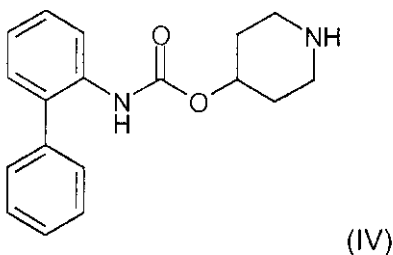
Un intermedio importante en la preparación del compuesto de fórmula (I) es el éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-
metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-ilcarbámico, (también conocido como 1-((3-[[2-cloro-4-
formil-5-metiloxi]fenilamino)-3-oxopropil)-4-piperidinil-2-bifenilcarbamato) representado por la fórmula (II):



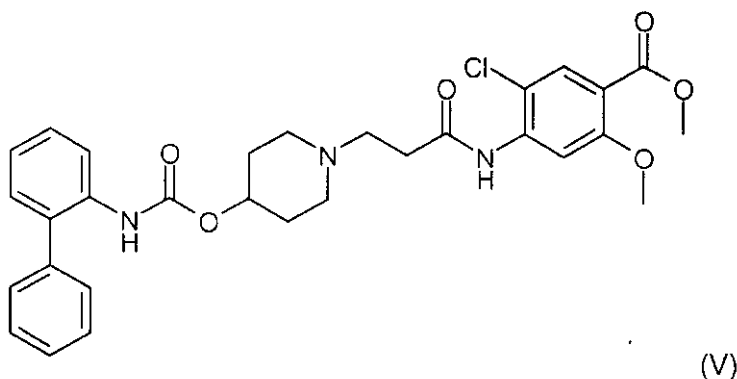
Una etapa clave, divulgada en el documento WO 2004/074246 (Preparación 95), en la preparación del compuesto
de fórmula (II) es la reacción del 4-(acrililamino)-5-cloro-2-(metiloxio)benzoato de metilo, representado por la
fórmula (III)



con el éster de piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, representado por la fórmula (IV)



5 para obtener 4-{3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionilamino}-5-cloro-2-metoxibenzato de metilo, representado por la fórmula (V)

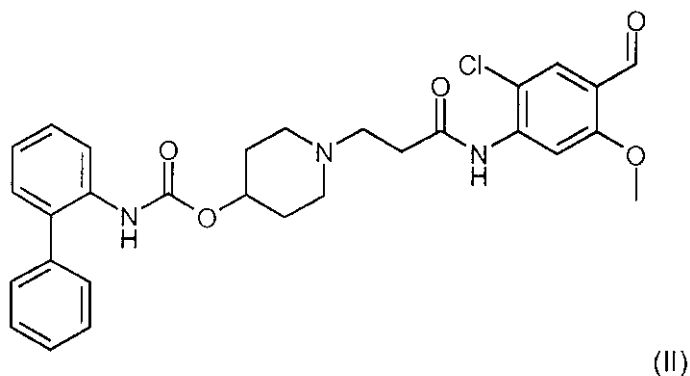


10 En esta reacción, el compuesto de fórmula (III) está a nivel de oxidación de éster. Consecuentemente, el documento WO 2004/074246 sugiere otras dos etapas de reacción requeridas para la conversión del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (II), mencionadas antes. Primeramente, una reducción del nivel de oxidación de alcohol y, en segundo lugar, una oxidación al nivel de aldehído. Así, a partir de la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (IV), se requirieron tres etapas de procedimiento para la preparación del intermedio clave éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoliletil)]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico.

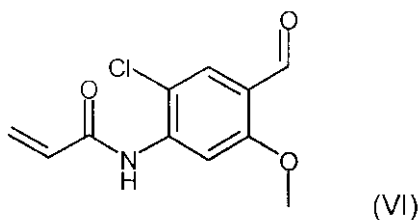
15 En dos solicitudes más recientes de patente internacional, documentos WO 2006/023454 y WO 2007/090859, se describen nuevamente tres procedimientos en etapas para la preparación de éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoliletil)]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, en el que la primera etapa es la reacción de (4-acrilolamino)-5-cloro-2-(metiloxi)benzoato de metilo con bifeníl-2-ilcarbamato de piperidin-4-ilo.

20 Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento nuevo, alternativo y más eficiente y más económico para la preparación de un compuesto de fórmula (III), un intermedio clave en la preparación de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil]etil]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico.

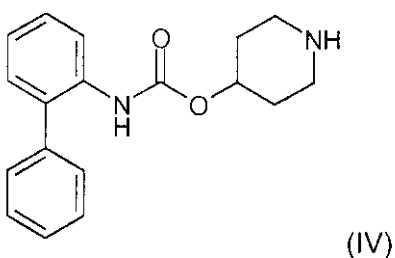
Así, de acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II)



procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



con un compuesto de fórmula (IV)



5

en un disolvente adecuado.

Este procedimiento nuevo alternativo da por resultado una reducción del número de etapas requeridas para la preparación del compuesto de fórmula (II) de tres etapas a una única etapa, dando lugar a una serie de ventajas. Económicamente, el procedimiento da por resultado una reducción de la duración del ciclo, reducción del desecho de disolvente y aumento de la eficiencia de materiales de consumo. Además, el procedimiento mejorado conduce a cuestiones de salud y seguridad al eliminar el uso de agentes que reducen riesgos, borohidruro de litio e hidruro de aluminio-litio, y reduce la cantidad de desecho metálico (manganeso, litio) en el proceso. El borohidruro de litio se considera en la Preparación 96 (WO 2004/074246) y Preparación 5 (WO 2006/023454). El hidruro de aluminio-litio en Preparación 15 (WO 2006/023454). El manganeso se considera en la Preparación 16 (WO 2006/023454) y Ejemplo 1 (WO 2007/090859).

La inesperada estabilidad del compuesto de fórmula (VI) acoplada con la imprevista selectividad de reacción cuando se trata con el compuesto de fórmula (IV) ha permitido desarrollar con éxito este procedimiento en una etapa.

La reacción entre el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (IV) se realiza en un disolvente adecuado. Entre los disolventes adecuados figuran disolventes apróticos y próticos. Entre los ejemplos de disolventes apróticos adecuados figuran, no limitativamente, acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida y tolueno. Entre los ejemplos de disolventes próticos adecuados figuran, no limitativamente, etanol, metanol, alcohol isopropílico y fenol. En otro aspecto de la invención, la reacción se realiza en 2-metiltetrahidrofurano como disolvente.

Opcionalmente el procedimiento puede comprender además la adición de una fuente de ácido orgánico adecuado. Entre los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados figuran ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido

fórmico y ácido benzoico. La adición de un ácido orgánico carboxílico al procedimiento mejora el perfil de impurezas de la reacción. Así, en otro aspecto de la invención, el procedimiento comprende además la adición de una fuente de ácido orgánico. En otro aspecto más de la invención, la fuente de ácido orgánico es un ácido orgánico carboxílico. En otro aspecto más de la invención, el ácido orgánico carboxílico es ácido acético.

- 5 La reacción se puede realizar a una temperatura entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado, y mantenerla a esta temperatura hasta que sea completa.

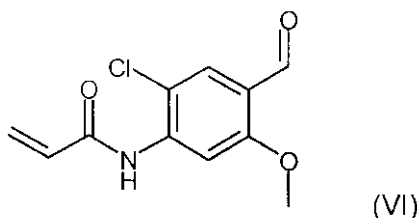
El producto de reacción se puede cristalizar de la solución usando una variedad de técnicas de cristalización tales como cristalización por enfriamiento o cristalización por adición de antidisolvente. En la cristalización por enfriamiento, la mezcla de reacción que contiene compuesto impuro disuelto se enfría lentamente y opcionalmente se siembra, resultando la formación de cristales del compuesto requerido que se separarán de la solución. Después de la cristalización, los cristales se pueden aislar por filtración, lavar usando un disolvente adecuado y secar.

En otro aspecto de la invención, cuando se ha realizado la reacción en 2-metiltetrahidrofurano como disolvente, con adición de ácido acético como fuente de ácido orgánico, la mezcla de reacción se enfría a 60°C, se siembra con éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoyl)etil]piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-il-carbámico, envejecido a 60°C durante 30 min y luego se enfría a 20°C a lo largo de 4 horas.

La cristalización por adición de antidisolvente se puede usar como alternativa a la cristalización por enfriamiento para la separación y purificación del compuesto de interés. En la cristalización por adición de antidisolvente, el compuesto impuro se disuelve en un disolvente adecuado. La adición de antidisolvente reduce la solubilidad del compuesto de interés en solución promoviendo la formación de cristales del compuesto requerido. Después de la cristalización, se pueden aislar los cristales por filtración, lavar con un disolvente adecuado y secar.

En otro aspecto de la invención, cuando la reacción se ha realizado en tolueno como disolvente, la mezcla de reacción se concentra a 50°C y se añade antidisolvente etanol desnaturalizado para efectuar la cristalización. La muestra se envejece a 60°C durante 4 horas y luego se enfría 20°C en un período de 4 horas.

25 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (VI):



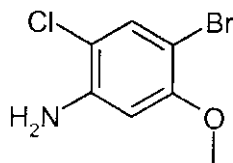
En otro aspecto más de la invención se proporciona N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida.

Parte Experimental

La invención se ilustra en el ejemplo siguiente.

30 Ejemplo

Etapas A: Preparación de 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina

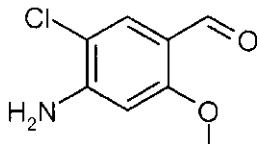


Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (9,1 g, 32 mmol), (asequible comercialmente, por ejemplo de Aldrich) a lo largo de 20 minutos a una solución en agitación de 6-cloro-3-metoxianilina (10,0 g, 63 mmol), (asequible comercialmente, por ejemplo de Apollo Scientific) en acetato de etilo (150 ml) a -5°C. La solución resultante se agitó a -5°C durante 1 hora y luego se lavó con una solución de carbonato potásico (6 g, 43 mmol) en agua (40 ml y luego con 20 ml de agua). La solución resultante se concentró a presión reducida obteniéndose 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina como un sólido castaño claro (14,3 g, 95%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm) 7,38 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,02-4,14 (2H, s), 3,83 (3H, s).

m/z (ES⁺)236 (M+H).

Etapla B: Preparación de 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldehído

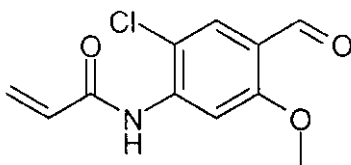


Se añadió a lo largo de 5 minutos cloruro de isopropilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 23 ml, 46 mmol, (asequible comercialmente, por ejemplo de Aldrich) a una solución en agitación de 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina (Etapla A, 10 g, 42 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a -10°C. Se dejó que la solución resultante se calentara a 0°C en 50 minutos obteniéndose una suspensión espesa, luego se enfrió a -25°C y se añadió en 20 min n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 90 ml, 144 mmol) y seguidamente tetrahidrofurano (20 ml). La solución se calentó a -10°C en 30 minutos y luego se añadió a lo largo de 5 minutos N,N-dimetilformamida (16 ml, 207 mmol); la suspensión espesa resultante se calentó a 0°C a lo largo de 20 min. Se añadió cuidadosamente en 15 minutos una solución de ácido cítrico (22 g, 105 mmol) en agua (50 ml) manteniendo la mezcla de reacción a más de 10°C. Se envejeció la suspensión a 20°C durante 30 min y luego se filtró en vacío. La torta se lavó con agua (100 ml) y luego se secó en vacío a 40°C durante 16 horas, obteniéndose 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldehído (6,1 g, 80%) como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H (ppm) 9,95 (1 H, s), 7,49 (1 H, s), 6,50-6,57 (2 H, s.a.), 6,44 (1 H, s), 3,61 (3 H, s).

m/z (ES⁺) 186 (M+H).

Etapla C: Preparación de N-[2-cloro-4-formil-5-metiloxi]fenil]-2-propenamida



Preparación 1

Se añadió lentamente ácido acrílico (asequible comercialmente, por ejemplo de Aldrich, 46 ml, 0,67 mol) a una suspensión en agitación de 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldehído (Etapla B, 50,0 g, 0,27 mol) y trietilamina (204 g, 2,02 mol) en acetato de etilo (0,85 l) a 25°C. Se añadió a lo largo de 30 min anhídrido propanofosfónico (al 50% en acetato de etilo, 429 g, 0,67 mol) manteniendo la temperatura de reacción a 30-40°C. La mezcla se agitó a 30-40°C durante 1 hora y luego se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (0,26 l) y se acidificó con ácido clorhídrico al 32% (108 g) a pH 2-3. Se separó la capa orgánica y se lavó con una mezcla de agua (0,23 l) e hidróxido sódico al 32% (14 g), capa acuosa a aprox. pH 7. La fase orgánica se lavó con agua (0,23 l) y luego se concentró a presión reducida (aprox. 300 mbar) para eliminar 0,55 kg de destilado. Se añadió metilciclohexano (335 g) y luego se eliminaron otros 286 g de destilado a presión reducida. Se añadió metilciclohexano (111 g) y luego la suspensión resultante se enfrió a 20°C, se filtró y se lavó con metilciclohexano. Se secó la torta a 40°C a presión reducida durante 12 horas, obteniéndose N-[2-cloro-4-formil-5-metiloxi]fenil]-2-propenamida. (46 g, 71%).

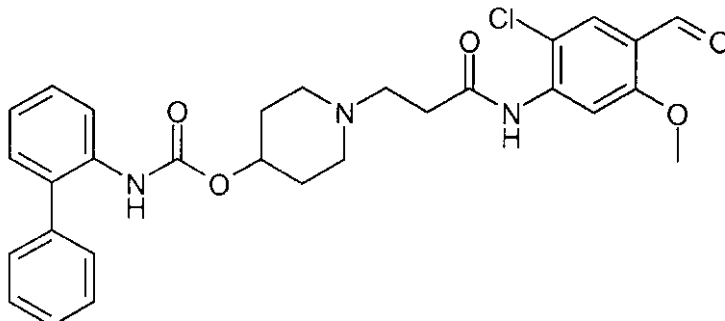
Preparación 2

Se añadió a lo largo de 30 minutos cloruro de 3-cloropropionilo (98,4 ml, 1,0 mol) a una suspensión en agitación de 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldehído (47 g, 0,26 mol) cuidando que la temperatura no excediera de 20°C. Finalizada la adición, se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 2 horas y luego se filtró. Se concentró el filtrado a 150 ml bajo presión reducida y luego se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (400 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora y luego se filtró, obteniéndose 3-cloro-N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]propanamida como un sólido blancuzco que no se aisló pero quedó en suspensión en tetrahidrofurano (730 ml) y se trató con diisopropiletilamina (154 ml, 0,88 mol). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 48 horas y luego se concentró a presión reducida para que quedara un residuo que se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico 2M (4x100 ml) y se concentró a presión reducida, obteniéndose N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida (37,8 g, 62%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm) 10,31 (1 H, s), 8,43 (1H, s), 8,02 (1H, s a.), 7,82 (1H, s), 6,47-6,53 (1H, dd),

6,28-6,38 (1H, dd), 5,88-5,93 (1H, dd), 3,96 (3H, s). m/z (ES⁺) 240 (M+H).

Etapla D: Preparación del éster 1-[2-2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



5 Preparación 1

A una solución en agitación de N-[2-cloro-4-formil-5-metiloxi]fenil]-2-propenamida (que se puede preparar de acuerdo con la Etapa C (Preparación 1) o Preparación 2) (0,81 kg, 3,38 mol) y ácido acético (0,39 l, 6,62 mol) en 2-metiltetrahydrofurano (8,1 l) a 60°C se añadió en porciones a lo largo de 5 minutos éster de piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-ilcarbámico (que se puede preparar de acuerdo con la preparación 8 de WO 2004/074246A) (1,03 kg, 3,48 mol). La solución resultante se calentó a 75°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La solución se enfrió a 60°C y se sembró con éster 1-[2-2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (4,0 g), envejecido a 60°C durante 30 min, y se enfrió luego a 20°C en 4 horas. La suspensión resultante se filtró en vacío y la torta de filtración se lavó con IMS (x1,6 l). El sólido se secó en horno de vacío a 50°C durante 10 horas, obteniéndose éster 1-[2-2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico como un sólido blanco (1,50 kg, 82%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H (ppm) 10,70 (1H, s), 10,19 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,43-7,28 (9H, m), 4,48-4,54 (1H, m a), 3,88 (3H, s), 2,70-2,82 (2H, s a), 2,63 (4H, s), 2,20-2,30 (2H, m a), 1,72-1,82 (2H, m a), 1,49-1,56 (2H, m a) m/z (ES⁺) 536 (M+H)

Preparación 2

A una suspensión en agitación de N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxifenil)]-2-propenamida (que se puede preparar de acuerdo con la Etapa C (Preparación 1) o (Preparación 2)) (50 kg, 208,62 mol) y ácido acético (12,6 kg, 209,83 mol) en 2-metiltetrahydrofurano (430 kg) a 25°C se añadió éster de piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-carbámico (que se puede preparar de acuerdo con la preparación 8 de WO 2004/074246A) (63,0 kg, 212,57 mol). La mezcla se calentó luego a 50°C a lo largo de 60 min y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La suspensión resultante se enfrió a 20°C en 90 min y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. La suspensión se filtró en vacío y la torta de filtración se lavó con IMS (3x78,9 kg), El sólido se secó en horno de vacío a 50°C durante 10 horas, obteniéndose éster 1-[2-2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico como un sólido blanco (90,7 kg, 80,6%).

Número de onda del pico de IR (cm⁻¹) 3413, 2775, 1731, 1698, 1677, 1575, 1515, 1443, 1447, 1401, 1376, 1206, 1043, 1001, 758, 702.

LC Rt = 4,58 min.

Equipo

Los espectros de RMN ¹H se registraron en un instrumento Bruker DPX400, 400 MHz, en CDCl₃ o DMSO-d₆.

Los espectros de masa se registraron en un espectrómetro de masas Waters LCT que opera a electroatomización iónica positiva, intervalo de masas 100-1000 (ZQ) o 150-1500 (LCT) amu.

Los espectros de IR se registraron como muestra sólida de ATR en un instrumento Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR, usando 16 acumulaciones a una resolución de 2,0 cm⁻¹.

ATR = reflectancia total atenuada.

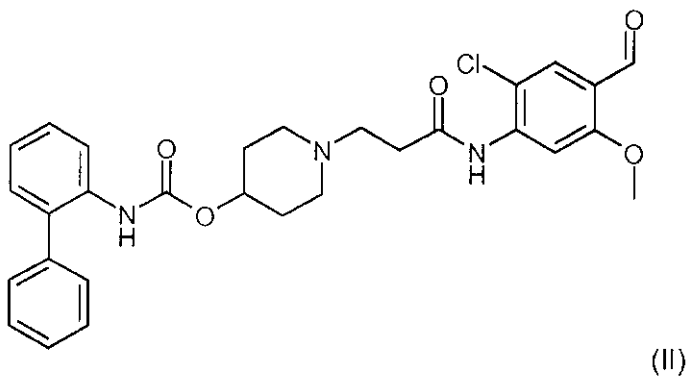
Los cromatogramas de HPLC se registraron en un Hewlett Packard Agilentt 100 series HPLC en las condiciones siguientes;

ES 2 535 326 T3

Columna analítica	Luna C18, 50 x 2,0 mm (i.d.) 3 um		
Fase móvil	A = 0,05% v/v de ácido fórmico en agua B = 0,05% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo		
Caudal	1 ml/min		
Perfil de gradiente	Tiempo	% A	% B
	0	100	0
	8,00	5	95
	8,01	100	0
	11,00	100	0
Temperatura	40°C		
Detección	UV 230 nm		
Volumen de Inyección	1 µl		
Aproximadamente tiempo ejecución	11 min		

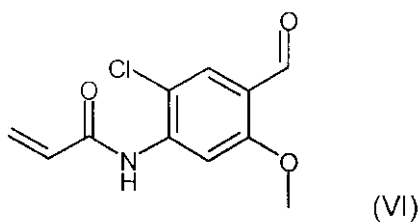
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (II):

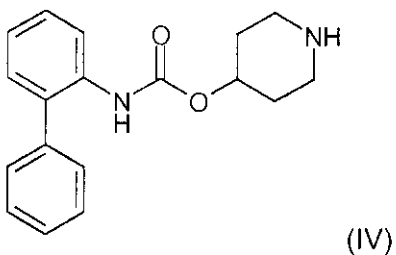


5

procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



con un compuesto de fórmula (IV):



10

en un disolvente adecuado.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza en un disolvente aprótico.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente aprótico es 2-metiltetrahydrofurano.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el procedimiento además comprende la adición de una fuente de ácido orgánico.

15

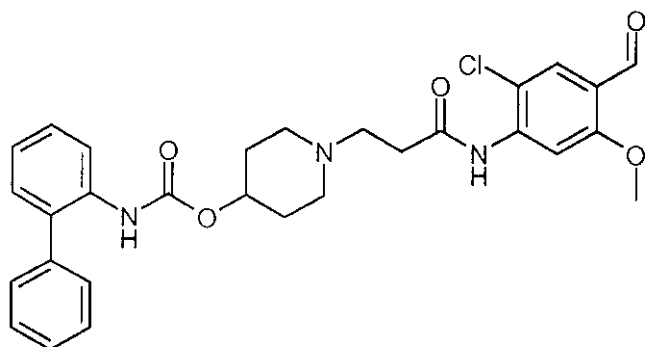
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la fuente de ácido orgánico es un ácido orgánico carboxílico.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el ácido orgánico carboxílico es ácido acético.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción se realiza a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado.

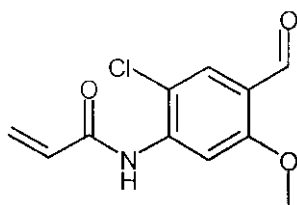
20

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación del compuesto de fórmula (II):



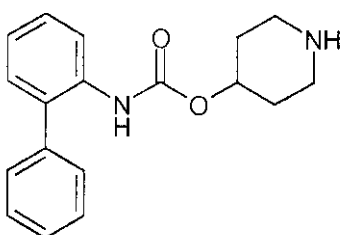
(II)

procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

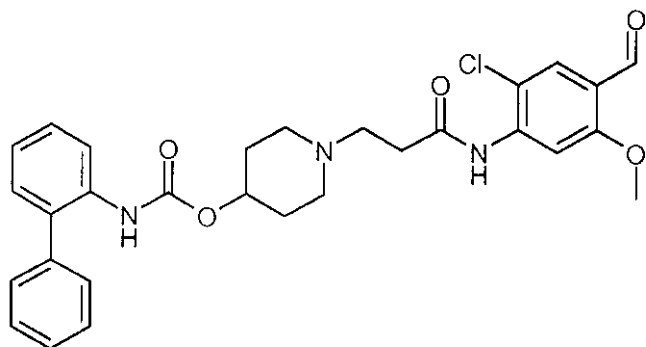
5

en presencia de 2-metiltetrahidrofurano, como disolvente, y ácido acético, como fuente de ácido orgánico carboxílico, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 75°C.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la mezcla de reacción se enfría a 60°C, se siembra con éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoyl)propyl]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, se envejece a 60°C durante 30 minutos y luego se enfría a 20°C durante 4 horas.

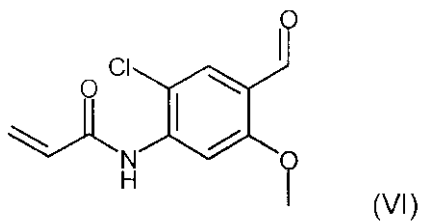
10

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 de preparación del compuesto de fórmula (II):

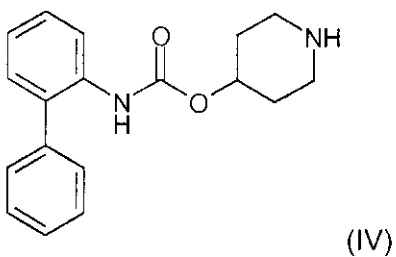


(II)

procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



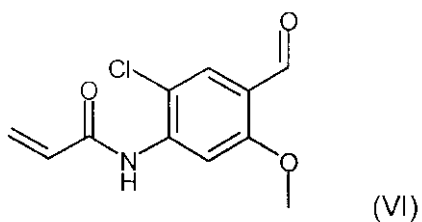
con un compuesto de fórmula (IV):



5 en presencia de 2-metiltetrahidrofurano, como disolvente, y ácido acético, como fuente de ácido orgánico carboxílico, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 50°C.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la mezcla de reacción, después de la reacción, se enfría a 20°C durante 90 minutos y luego se mantiene a 20°C durante 4 horas.

12. Un compuesto de fórmula (VI):



10 que es N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida.