



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0809493-4 B1**

**(22) Data do Depósito:** 28/03/2008

**(45) Data de Concessão:** 08/11/2016



---

**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAR ZILPATEROL OU UM SAL DESTES

**(51) Int.Cl.:** C07D 487/06; C07D 235/26

**(30) Prioridade Unionista:** 02/04/2007 US 60/909611, 03/04/2007 EP 0710551.1, 31/03/2007 US 60/920885

**(73) Titular(es):** INTERVET INTERNATIONAL B.V.

**(72) Inventor(es):** STEPHANE DUBUIS, Engenheiro(a), OLIVER KREBS, Químico(a)

“PROCESSO PARA PREPARAR ZILPATEROL OU UM SAL DESTES”  
REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE  
RELACIONADOS

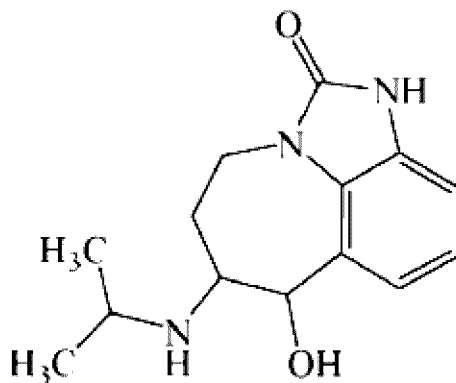
Esta patente reivindica prioridade para o pedido de patente US No. 60/920.885 (depositado em 31 de março de 2007); pedido de patente US No. 60/909.611 (depositado em 2 de abril de 2007); e pedido de patente EP No. EP07105551.1 (depositado em 3 de abril de 2007). O texto na íntegra de cada um destes pedidos de patente está incorporado pela referência nesta patente.

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção geralmente diz respeito a processos para preparar zilpaterol e sais deste, bem como processos para preparar intermediários que, inter alia, podem ser usados para preparar zilpaterol e sais deste. Esta invenção também diz respeito a métodos de tratamento que usam zilpaterol e sais preparados de acordo com esta invenção para aumentar a taxa de ganho de peso, melhorar a eficiência de alimentação, e/ou aumentar a magreza da carcaça em criação, aves domésticas, e peixe.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Zilpaterol é um agonista  $\beta$ -2 adrenérgico conhecido tendo a seguinte estrutura:

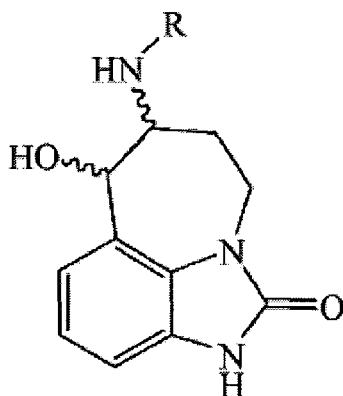


O nome IUPAC para zilpaterol é 4,5,6,7-tetraidro-7-hidróxi-6-

(isopropilamino)imidazo[4,5,l-jk]-[1]benzazepin-2(1H)-ona. O nome de resumo químico para zilpaterol é 4,5,6,7-tetraidro-7-hidróxi-6-[(1-metil-etil)amino] -imidazo [4,5,l-jk][1]benzazepin-2(1H)-ona.

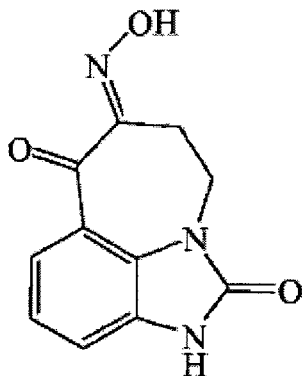
Sabe-se bem que zilpaterol, vários derivados de zilpaterol, e vários sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis de zilpaterol e seus derivados podem, por exemplo, ser usados para aumentar a taxa de ganho de peso, melhorar a eficiência de alimentação {isto é, diminuir a quantidade de alimento por quantidade de ganho de peso), e/ou aumentar a magreza da carcaça {isto é, aumentar o teor de proteína no tecido macio da carcaça) em criação, aves domésticas, e/ou peixe. Na patente U.S. 4.900.735, por exemplo, Grandadam descreve composições zootécnicas de trans zilpaterol racêmico e sais deste que podem ser usados para aumentar o peso e qualidade da carne de animais de sangue quente, incluindo criação, porcos, e aves domésticas. O pedido de patente U.S. US2005/0284380 descreve o uso de um regime de dosagem ionofora/macrolídeo/zilpaterol para aumentar produção de bife, reduzir ingestão de alimento, mantendo ao mesmo tempo a produção de bife, e reduzir incidências de abscesso no fígado na criação.

Métodos para preparar zilpaterol são conhecidos na tecnologia. Por exemplo, na patente U.S. 4.585.770, Frechet et al. descreve compostos englobados por um gênero caracterizado como derivados de 6-amino-7-hidróxi-4,5,6,7-tetraidro-imidazo[4,5,l-jk][1]-benzazepin- 2[1H]-ona e sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis deste. Os derivados correspondem em estrutura à seguinte fórmula:



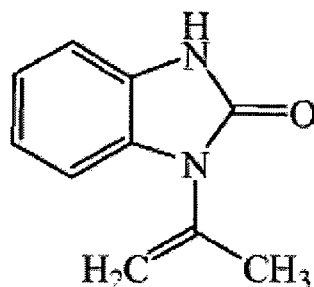
Aqui, R pode ser vários substituintes, e as linhas onduladas indicam que as ligações aos grupos 6- amino e 7-OH têm a configuração trans. Este gênero engloba trans zilpaterol racêmico quando R é isopropila.

Os métodos reportados na patente U.S. 4.585.770 usam 4,5-  
5 diidro- imidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima como um intermediário. Este composto corresponde em estrutura à seguinte fórmula:



Da forma indicada na patente U.S. 4.585.770, 4,5-diidro-  
imidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin- 2,6,7[1H]-triona-6-oxima pode ser formada a  
partir de materiais de partida que são conhecidos há muito na tecnologia. A  
10 patente U.S. 4.585.770 ilustra o uso de dois materiais de partida como estes.  
Em ambos os exemplos, os materiais de partida são usados para formar 5,6-  
diidro-imidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,7-[1H,4H]-diona que, por sua vez,  
pode ser usada para preparar 4,5-diidro- imidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-  
2,6,7[1H]-triona-6-oxima.

15 Em um dos exemplos, na patente U.S. 4.585.770, o material de  
partida é 1,3- diidro-1-(1-metiletênil)-2H-benzimidazol-2-ona, que é descrito  
em J. Chem. Soc. Perkins, p. 261 (1982):



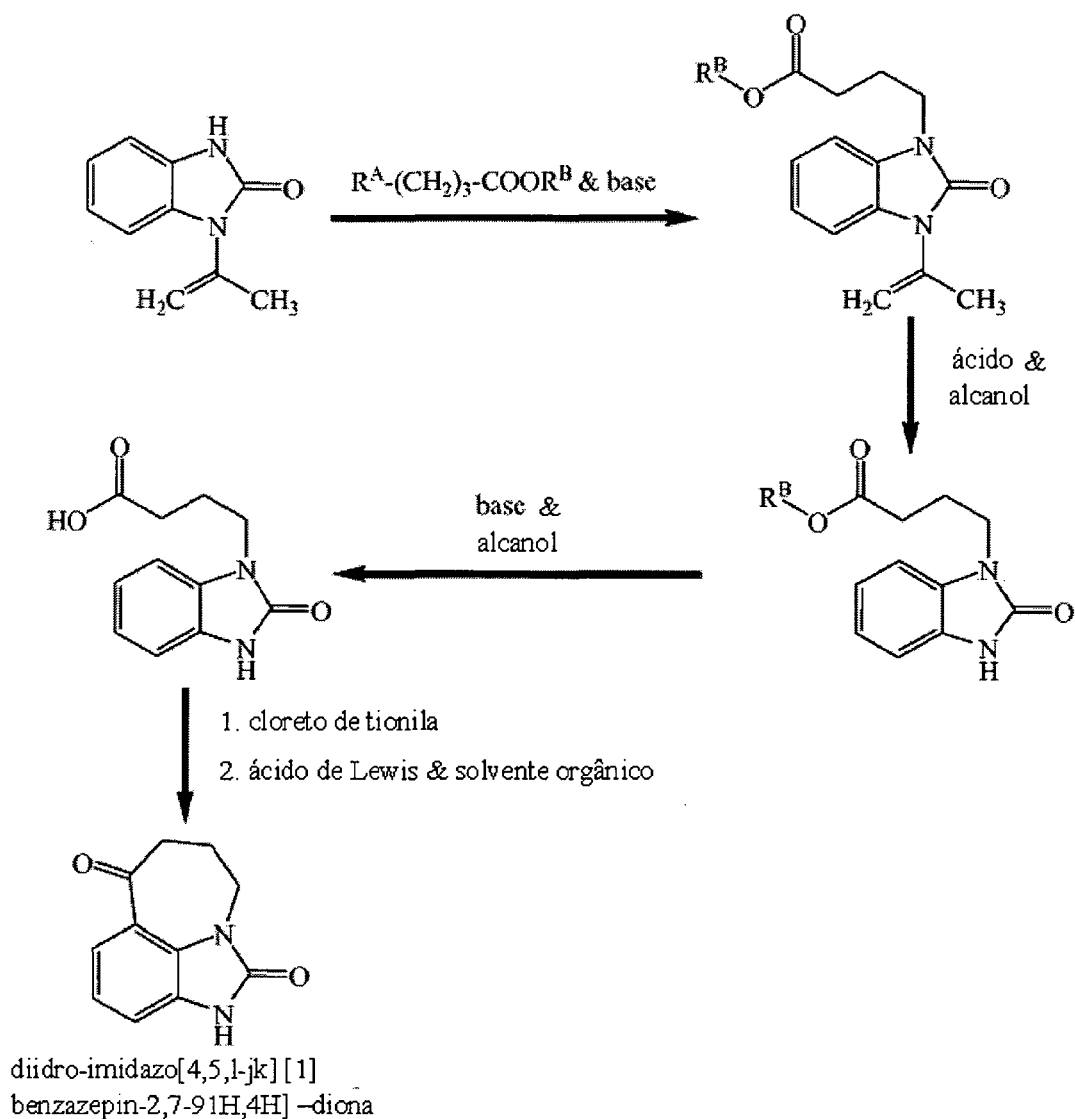
## 1,3-diidro-1-(1-metilenil)-2H-benzimidazol-2-ona

A patente U.S. 4.585.770 indica que 1,3-diidro-1-(1-metilenil)-2H-benzimidazol-2-ona pode reagir com um 4-halobutirato de alquila (isto é,  $\text{RA}-(\text{CH}_2)_3-\text{COORB}$  (em que  $\text{R}^{\text{A}}$  é Cl, Br, ou I; e  $\text{R}^{\text{B}}$  é alquila

5  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), tal como 4-bromobutirato de metila ou etila) e uma base (por exemplo, um metal alcalino) para formar um butanoato que, por sua vez, pode ser hidrolisado com um ácido (por exemplo,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) em um alanol (por exemplo, metanol ou etanol) para remover o substituinte metilenila. O produto de hidrólise então pode ser submetido a saponificação reagindo-o

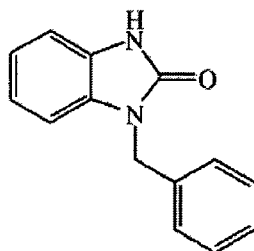
10 com uma base (por exemplo, NaOH ou KOH) em um alanol para formar um ácido carboxílico. Subsequentemente, a cadeia lateral terminada com ácido carboxílico pode ser ciclizada para formar 5,6-diidro- imidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,7-[1H,4H]-diona reagindo o ácido carboxílico com cloreto de tionila para obter um cloreto, e então tratando o cloreto com um ácido de

15 Lewis (por exemplo, cloreto de alumínio) em um solvente orgânico (por exemplo, cloreto de metileno ou dicloroetano):



Ver patente U.S. 4.585.770, col. 4, linha 3 a col. 5, linha 14; e Exemplo 14, col. 12, linhas 1- 68.

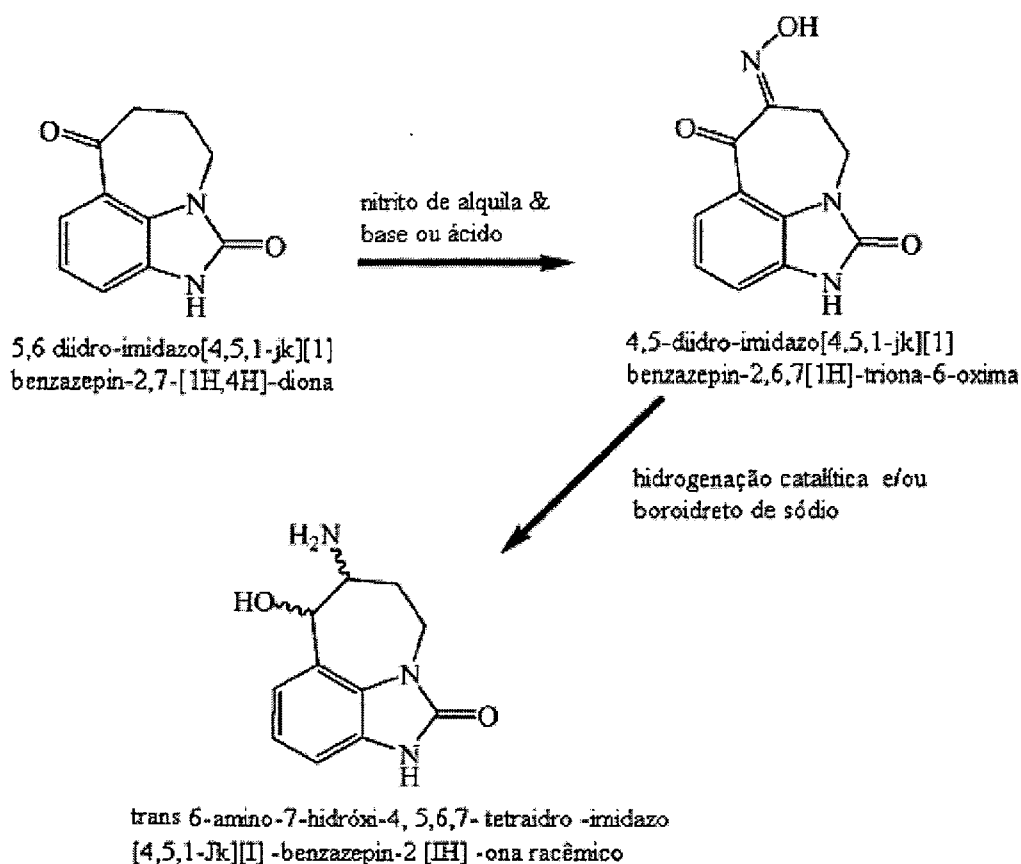
Em um outro exemplo na patente U.S. 4.585.770, o material de partida é 1,3- diidro-1-benzil-2H-benzimidazol-2-ona, que é descrito em HeIv., Vol 44, p. 1278 (1961):



1,3 -diidro- 1 -benzil-2H-b enzimidazol-2-ona

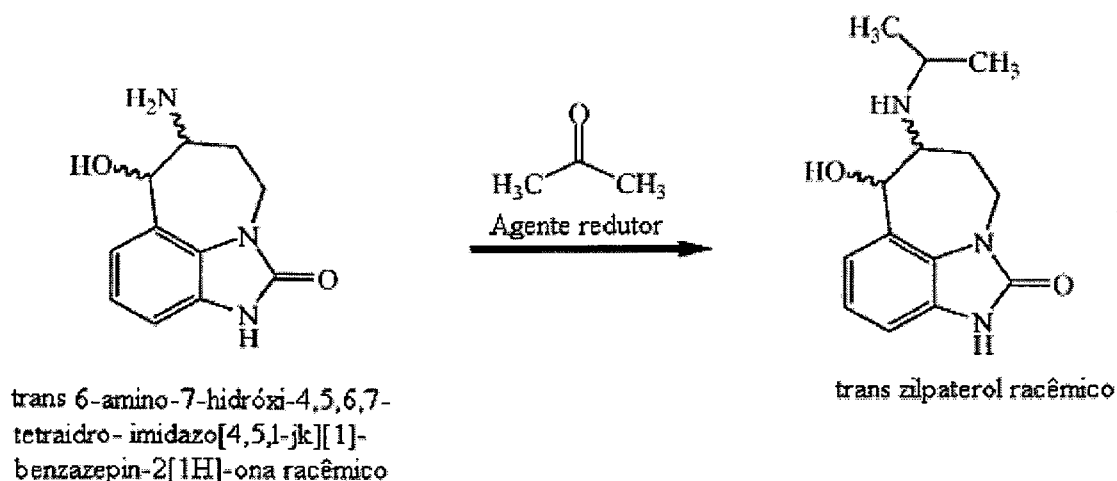
A patente U.S. 4.585.770 indica que o 1,3-diidro-1-benzil-2H-benzimidazol-2-ona pode reagir com 4-bromobutirato de etila e hidreto de sódio para formar 1,3-diidro-2-oxo-3-benzil-1H-benzimidazol-1-butanoato que, por sua vez, pode ser submetido a saponificação reagindo-o com NaOH metanólico para formar ácido 1,3-diidro-2-oxo-3-benzil-1H-benzimidazol-1-butanóico. A cadeia lateral do ácido butanóico pode então ser ciclizada reagindo o ácido 1,3-diidro-2-oxo-3-benzil-1H-benzimidazol-1-butanóico com cloreto de tionila para obter um cloreto, e então tratando o cloreto com cloreto de alumínio em dicloroetano. O produto ciclizado, por sua vez, pode ser hidrolisado usando ácido o-fosfórico em fenol para formar 5,6-diidroimidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,7-[1H,4H]-diona. Ver patente U.S. 4.585.770, Exemplo 1, Etaps A-D, col. 6, linha 10 a col. 7, linha 35.

O uso dos métodos reportados na patente U.S. 4.585.770, 5,6-diidro-imidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,7-[1H,4H]-diona pode reagir com um nitrito de alquila (por exemplo, nitrito de terc-butila ou nitrito de isoamila), na presença de uma base ou ácido (por exemplo, HCl), para formar 4,5-diidroimidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima. O 4,5-diidroimidazo[4,5,l-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima, por sua vez, é reduzida por meio de hidrogenação catalítica (com, por exemplo, hidrogênio na presença de paládio em carbono) ou boroidreto de sódio para formar trans 6-amino-7-hidróxi-4, 5,6,7-tetraidroimidazo [4,5,1-Jk][I] -benzazepin-2 [IH] -ona racêmico:



Na patente U.S. 4.585.770, o 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima é convertido no trans 6-amino-7-hidróxi-4,5,6,7-tetraidro-imidazo[4,5,1-jk][1]-benzazepin-2[1H]-ona racêmico em duas etapas: o 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima primeiramente reage com H<sub>2</sub> na presença de Pd-em carbono e, então, depois da filtração, o produto de hidrogenação reage com boroidreto de sódio. Ver a patente U.S. 4.585.770, col. 2, linha 15 a col. 4, linha 2; e Exemplo 1, Etapas E & F, col. 7, linha 38 a col. 8, linha 3.

A patente U.S. 4.585.770 reporta que os estereoisômeros trans de 6-amino-7-hidróxi-4,5,6,7-tetraidro-imidazo[4,5,1-jk][1]-benzazepin-2[1H]-ona podem ser alquilados com acetona na presença de um agente de redução (por exemplo, um boroidreto de metal alcalino ou cianoboroidreto, tal como cianoboroidreto de sódio) para formar trans zilpaterol racêmico:



Ver patente U.S. 4.585.770, col. 2, linha 46 a col. 4, linha 2; e Exemplo 13, col 11, linhas 41-68.

Em vista da importância de zilpaterol e seus sais na produção animal, continua a existir uma necessidade de processos de custo efetivo e alto rendimento para preparar zilpaterol e seus sais. A seguinte descrição diz respeito a esta necessidade.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção diz respeito a processos para preparar zilpaterol e sais deste. Tais processos incluem processos para preparar zilpaterol e os sais deles, bem como processos para preparar compostos que, inter alia, podem ser usados como intermediários para preparar zilpaterol e sais deste.

Resumidamente, esta invenção diz respeito, em parte, a um processo para preparar zilpaterol ou um sal deste (por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável). O processo compreende preparar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) por um processo compreendendo reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com pelo menos um agente de cloração, tais como cloreto de oxalila, fosgene, e/ou trifosgene. Alternativamente (ou adicionalmente), o processo compreende preparar 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima (ou um sal deste) por um processo compreendendo reagir 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzoc[cd]azuleno-1,6-

diona (ou um sal deste) com um nitrito inorgânico (por exemplo, um sal de nitrito, tal como  $\text{NaNO}_2$ ).

Esta invenção também diz respeito, em parte, a um processo para preparar cloro 2,3- diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato ou um sal deste. Este processo compreende reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-  
5 diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com pelo menos um agente de cloração, tais como cloreto de oxalila, fosgene, e/ou trifosgene.

Esta invenção também diz respeito, em parte, a um processo para preparar 8,9-diidro- 2H,7H-2,9a-diazabenzocd]azuleno-1,6-diona ou um  
10 sal deste. Este processo compreende preparar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) por um processo compreendendo reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com pelo menos um agente de cloração, tais como cloreto de oxalila, fosgene, ou trifosgene. Além do mais, o processo compreende reagir cloro 2,3-diidro-  
15 2-oxo-1H- benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) com um ácido de Lewis (por exemplo,  $\text{AlCl}_3$ ).

Esta invenção também diz respeito, em parte, a um processo para preparar 4,5-diidro- imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima ou um sal deste. Este processo compreende reagir 8,9-diidro-2H,7H-  
20 2,9a-diazabenzocd]azuleno-1,6-diona (ou um sal deste) com um nitrito inorgânico.

Esta invenção também diz respeito, em parte, a um método de alimentar um animal. Este método compreende alimentar a um animal (por exemplo, um animal bovino, um animal suíno, ou um pássaro) zilpaterol ou  
25 um sal deste feito por um processo desta invenção. Tais métodos de alimentação podem ser usados, por exemplo, para aumentar a taxa animal de ganho de peso, melhorar a eficiência de alimentação do animal, e/ou aumentar a magreza da carcaça do animal.

Esta invenção também diz respeito, em parte, a um uso de

zilpaterol ou um sal deste, feito por um processo desta invenção, para preparar um medicamento. Usos para um medicamento como este incluem aumentar uma taxa animal de ganho de peso, melhorar uma eficiência de alimentação animal, e/ou aumentar uma magreza da carcaça animal.

- 5 Benefícios adicionais da invenção do requerente ficarão evidentes a um versado na tecnologia a partir da leitura desta especificação.

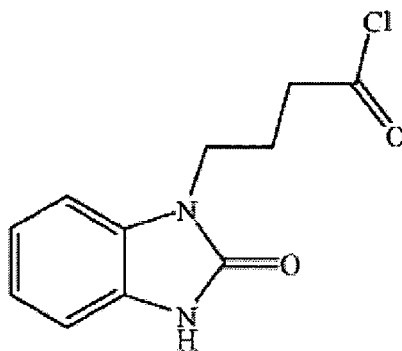
### DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

- 10 Esta descrição detalhada das modalidades preferidas se destina somente a informar a outros versados na tecnologia com a invenção do requerente, seus princípios, e sua aplicação prática, de maneira tal que outros versados na tecnologia possam adaptar e aplicar a invenção nas suas inúmeras formas, uma vez que elas podem ser mais bem ajustadas às necessidades de um uso particular. Esta descrição detalhada e seus exemplos específicos, indicando ao mesmo tempo as modalidades preferidas desta invenção, se  
15 destinam aos propósitos de ilustração somente. Esta invenção, desta forma, não é limitada às modalidades preferidas descritas nesta especificação e pode ser de modo variado modificada.

#### A. Síntese de Zilpaterol e Sais deste

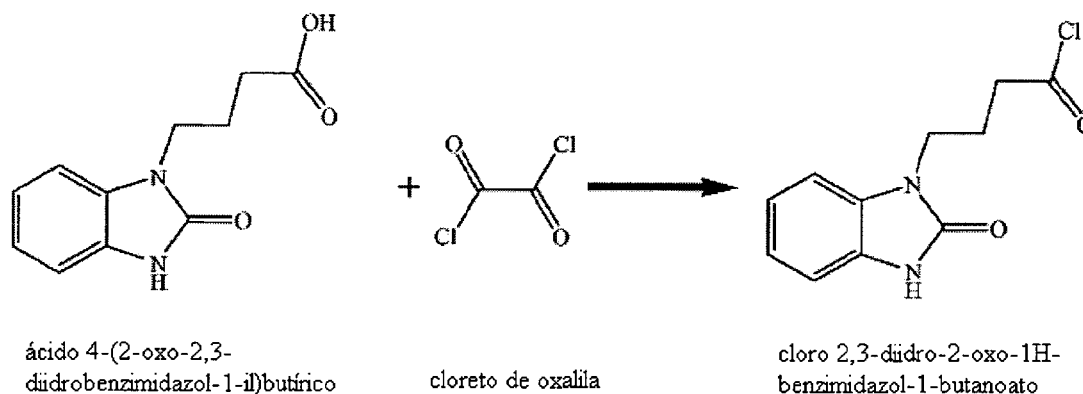
##### A-1. Preparação de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato

- 20 Em algumas modalidades, a síntese de zilpaterol ou sal começa ou inclui preparar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato:

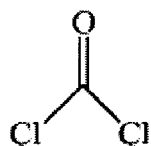


cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato

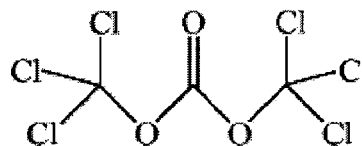
Em algumas tais modalidades, por exemplo, o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico e pelo menos um agente de cloração. Em algumas tais modalidades, o agente de cloração compreende cloreto de oxalila:



Em outras modalidades, o agente de cloração alternativamente ou adicionalmente compreende, por exemplo, fosgene ou trifosgene:



Fosgene



Trifosgene

O reagente ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (também conhecido como “ácido 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanóico”) pode ser obtido de um vendedor comercial (se existe), ou preparado de ingredientes comercialmente disponíveis usando, por exemplo, métodos conhecidos na tecnologia. Da forma indicada anteriormente na seção Fundamentos da Invenção, tais métodos incluem os descritos na patente U.S. 4.585.770 (o texto completo da patente U.S. 4.585.770 é incorporado pela referência nesta patente).

A quantidade de agente de cloração pode variar. No geral, é preferível usar um excesso de agente de cloração. Em algumas modalidades,

por exemplo, a quantidade de agente de cloração (por exemplo, cloreto de oxalila) carregada no reator é de cerca de 1,05 a cerca de 1,15 equivalentes (ou de cerca de 1,05 a cerca de 1,11 equivalentes, ou de cerca de 1,08 a cerca de 1,10 equivalentes), com base nos mols de ácido 4-(2-oxo-2,3-  
5 diidrobenzimidazol-1-il)butírico. Embora contemple-se que quantidades menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que maiores quantidades que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

10 Esta reação tipicamente acontece na presença de um catalisador. Um catalisador adequado como este compreende N,N-dimetilformamida (“DMF”). No geral, pelo menos uma quantidade catalítica de DMF é carregada no reator. Em algumas modalidades, a quantidade de DMF carregada no reator é de cerca de 0,08 a cerca de 0,22 (ou de cerca de  
15 0,10 a cerca de 0,14) equivalentes, com base nos mols de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade de DMF é cerca de 0,11 equivalentes. Embora contemple-se que quantidades menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se  
20 que maiores quantidades que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

Esta reação tipicamente é conduzida na presença de um ou mais solventes. Em algumas modalidades, o solvente compreende um ou mais solventes não polares. Um solvente adequado como este compreende  
25 diclorometano. Em algumas modalidades, a quantidade de solvente (por exemplo, diclorometano) é de cerca de 6,0 a cerca de 9 L (ou de cerca de 6,8 a cerca de 7,6 L) por quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico). Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade de solvente é cerca de 7.2 L por quilograma de ácido 4- (2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol- 1 -

il)butírico.

Esta reação pode ser conduzida em uma ampla faixa de temperaturas. Em algumas modalidades, por exemplo, a reação é conduzida em uma temperatura de cerca de 5 a cerca de 25 °C, de cerca de 10 a cerca de 25 °C, de cerca de 10 a cerca de 20 °C, ou de cerca de 15 a cerca de 20 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com taxas de reação mais lentas. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com perdas indesejáveis de solvente, particularmente quando o solvente é diclorometano.

Esta reação pode ser conduzida em várias atmosferas. Em algumas modalidades, por exemplo, a reação é conduzida em uma atmosfera inerte. No geral, uma “atmosfera inerte” é uma atmosfera que é não reativa com os reagentes, produtos, quaisquer outros ingredientes na mistura de reação, ou no reator durante um período em que a reação é conduzida. Uma atmosfera como esta, por exemplo, compreende N<sub>2</sub>. Em algumas tais modalidades, a atmosfera consiste em (ou consiste essencialmente em) N<sub>2</sub>.

Esta reação pode ser conduzida em uma ampla faixa de pressões, incluindo pressão atmosférica, menos que pressão atmosférica, e mais que pressão atmosférica. Tipicamente prefere-se, entretanto, conduzir a reação em torno da pressão atmosférica.

Esta reação pode ser conduzida com vários tipos de reatores. Em algumas modalidades, por exemplo, o reator é um reator de tanque agitado. Reatores de vidro e revestidos com vidro são frequentemente preferidos, embora qualquer composição estável quando exposta à mistura de reação possa ser usada. A agitação (por exemplo, movimentação) da mistura de reação preferivelmente é mantida em uma taxa que minimiza (ou, mais preferivelmente, essencial ou completamente evitada) qualquer incrustação do

reagente ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico nas paredes do reator. Em algumas modalidades que usam um reator de tanque agitado, a taxa de agitação antes e ao mesmo tempo em que o agente de cloração é carregado é mais lenta com relação à taxa de agitação depois que o agente de cloração foi carregado. A taxa de agitação durante o carregamento do agente de cloração, entretanto, preferivelmente não é tão lenta para adversamente afetar a conversão ou desvantajosamente atrasar a evolução do gás.

O tempo de reação para esta reação pode depender de vários fatores incluindo, por exemplo, a temperatura de reação, características do solvente, quantidades relativas dos ingredientes, e da conversão desejada. Em um reator de batelada, o tempo de reação é geralmente pelo menos cerca de 1 minuto, tipicamente pelo menos cerca de 5 minutos, e mais tipicamente pelo menos cerca de 1 hora. Em algumas modalidades, por exemplo, o tempo de reação é de cerca de 1 hora a cerca de 32 dias, ou de cerca de 2 a cerca de 7 horas. Para ilustrar, em algumas modalidades, o tempo de reação total é cerca de 4 horas.

Em algumas modalidades, o tempo de reação inclui um período longo no qual o agente de cloração é carregado no reator. Em algumas tais modalidades, por exemplo, o agente de cloração é carregado no reator por um período de cerca de 15 minutos a cerca de 10 horas, de cerca de 1 a cerca de 3 horas, ou de cerca de 1 a cerca de 2 horas. Embora contemple-se que períodos menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir com rápida evolução de gás que, por sua vez, pode causar uma perda indesejável de solvente (particularmente quando o solvente compreende diclorometano). E, embora contemple-se que períodos maiores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos podem coincidir com decomposição indesejável do produto cloro 2,3- diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato, bem como uso ineficiente do equipamento e força humana.

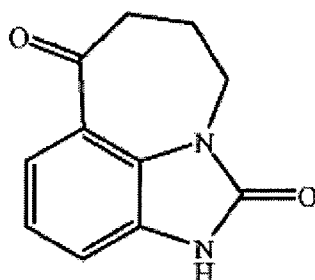
Em algumas modalidades em que o agente de cloração é carregado por um período longo, a mistura de reação é subsequentemente mantida (ou “envelhecida), tipicamente sendo ao mesmo tempo agitada (por exemplo, agitada), por um período adicional. Em algumas modalidades, o período adicional é de cerca de 45 minutos a cerca de 31 dias, de cerca de 1 a cerca de 4 horas, ou de cerca de 1 a cerca de 2 horas. Frequentemente, este período adicional é conduzido usando as mesmas condições de reação (por exemplo, temperatura, pressão, e/ou taxa de agitação) que durante o carregamento do agente de cloração. As condições, entretanto, também podem ser diferentes. Para ilustrar, em algumas modalidades, o agente de cloração é carregado em uma temperatura de cerca de 15 °C, e então a mistura é envelhecida em cerca de 20 °C. Embora contemple-se que períodos menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que períodos maiores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos podem coincidir com produção de impurezas indesejáveis (tal como da decomposição do produto cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H- benzimidazol-1-butanoato), bem como uso ineficiente do equipamento e força humana.

Nas condições anteriores, o produto cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H- benzimidazol-1-butanoato é geralmente em solução. Contempla-se que este produto pode ser precipitado e purificado ou isolado usando, por exemplo, vários métodos conhecidos na tecnologia. No geral, entretanto, o produto é usado na etapa seguinte sem precipitação, purificação ou isolamento. Em algumas tais modalidades, a mistura do produto é usada em 31 dias, em 24 dias, ou em 9 dias. O uso de misturas do produto mais velhas pode coincidir com decomposição indesejável de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H- benzimidazol-1-butanoato. Além do mais, estas faixas de tempo assumem que a mistura do produto não é exposta a temperaturas que excedem cerca de 6 °C. Até o ponto em que a mistura do produto é exposta a temperaturas

maiores que cerca de 6 °C (e particularmente temperaturas maiores que cerca de 25 °C), decomposição indesejável do produto pode ocorrer antes.

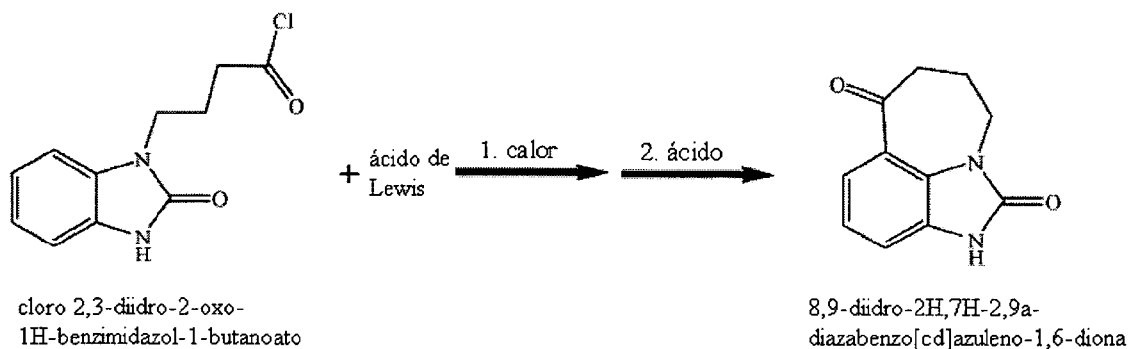
### A-2. Preparação de 8,9-diidro-2H, 7H-2,9a-diazabenzó [cd] azuleno-1,6-diona

5 Em algumas modalidades, a síntese de zilpaterol ou um sal deste começa ou inclui preparar 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzó[cd]azuleno-1,6-diona:



#### 8,9-diidro-2H,7H-2,9a- diazabenzó [cd] azuleno-1,6-diona

10 Em algumas modalidades, o 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzó[cd]azuleno-1,6-diona (também conhecido como “5,6-diidroimidazo[4,5,l-jk][1]-benzazepin-2,7-(1H,4H)-diona”) é preparado, por exemplo, reagindo cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato com um ácido de Lewis por meio de duas reações {isto é, reação de uma Friedel-Crafts, e então uma hidrólise):



15 O cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato usado na reação anterior pode ser obtido de um vendedor comercial (se ele existe), preparado usando um processo discutido na seção anterior A-1, ou preparado usando um processo diferente. Em algumas modalidades, por exemplo, o

cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H- benzimidazol-1-butanoato é preparado por um processo descrito na patente U.S. 4.585.770 que usa cloreto de tionila como o agente de cloração para converter o ácido 4-(2-oxo-2,3- diidrobenzimidazol-1-il)butírico no cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1- butanoato. Em  
5 outras modalidades, o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1- butanoato é preparado usando PCI5 como o agente de cloração para converter o ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico no cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1- butanoato. Em algumas modalidades preferidas, o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H- benzimidazol-1- butanoato é preparado usando um processo  
10 e agentes de cloração discutidos anteriormente na seção A-1. O uso dos agentes de cloração discutidos na seção A-1 (particularmente cloreto de oxalila) em vez de, por exemplo, cloreto de tionila ou PCI5, tende a coincidir com impurezas menos difíceis de remover. O uso de cloreto de tionila, por exemplo, tende a produzir impurezas de enxofre. E PCI5 tende a produzir  
15 impurezas de fósforo. A remoção de tais impurezas, por sua vez, tende a reduzir a produção do produto desejado.

Embora contemple-se que vários ácidos de Lewis (ou combinações destes) sejam adequados para esta reação, o ácido de Lewis preferivelmente é cloreto de alumínio (“AlCl<sub>3</sub>”). A quantidade de ácido de Lewis carregada no reator pode variar. No geral, prefere-se usar um excesso  
20 do ácido de Lewis. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade de ácido de Lewis (por exemplo, AlCl<sub>3</sub>) carregada no reator é de cerca de 2,8 a cerca de 4,0 equivalentes (ou de cerca de 3,0 a cerca de 3,6 equivalentes), com base nos mols de cloro 2,3- diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade de ácido de Lewis carregada no reator é cerca de 3,3 equivalentes, com base nos mols de cloro  
25 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato. Em algumas modalidades em que o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com Section A-1, a quantidade de ácido de Lewis usada na reação de

Friedel-Crafts é de cerca de 2,8 a cerca de 4,0 equivalentes (ou de cerca de 3,0 a cerca de 3,6 equivalentes), com base nos mols de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usado na seção da reação A-1. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade de ácido de Lewis carregada no reator  
5 é cerca de 3,3 equivalentes, com base nos mols de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usado na seção A-1 reação. Embora contemple-se que quantidades menores de cloreto de alumínio que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com menor conversão e/ou produção de subprodutos indesejáveis. E, embora contemple-  
10 se que maiores quantidades de cloreto de alumínio podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com perdas na produtividade durante a subsequente hidrólise.

A reação de Friedel-Crafts tipicamente é conduzida na presença de um ou mais solventes. Em algumas modalidades, por exemplo, o  
15 solvente compreende um ou mais solventes não polares. Em algumas modalidades em que o reagente cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, o solvente é o mesmo que o solvente usado na seção A-1. Um solvente adequado como este compreende diclorometano. Conforme será discutido a seguir, o solvente (por exemplo,  
20 diclorometano) usado na reação de Friedel-Crafts pode ser removido antes, durante e/ou depois da hidrólise, por exemplo, por meio de destilação. Assim, em algumas modalidades, o solvente tem um ponto de ebulição que é adequado para tal remoção.

A quantidade total deste solvente usado para esta reação pode  
25 variar. Em algumas modalidades, a quantidade de solvente (por exemplo, diclorometano) é cerca de 11,1 L por quilograma de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato. Em algumas modalidades quando o reagente cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, a mistura final do produto da seção A-1 (incluindo qualquer

solvente, por exemplo, diclorometano) é usada na reação de Friedel-Crafts. Em algumas tais modalidades, a quantidade total do solvente usado na reação de Friedel-Crafts (incluindo o solvente da reação da seção A-1 mais qualquer solvente adicionado para a reação de Friedel-Crafts) é cerca de 12,1 L por 5 quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usado na reação da seção A-1. Em outras tais modalidades, a quantidade adicional de solvente carregada no para a reação de Friedel-Crafts (além do solvente que é carregado como parte da mistura do produto da seção A-1) é de cerca de 0,53 a cerca de 0,91 (ou de cerca de 0,60 a cerca de 0,71) vezes a quantidade de 10 solvente usada na reação da seção A-1. Em algumas tais modalidades, por exemplo, a quantidade adicional é cerca de 0,67 vezes a quantidade usada na reação da seção A-1. Em algumas modalidades quando o reagente cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, o ácido de Lewis na reação de Friedel-Crafts é  $AlCl_3$ , e a 15 quantidade total de solvente contida na lama de  $AlCl_3$  carregada no reator é de cerca de 3,7 a cerca de 5,3 L (ou de cerca de 4,5 a cerca de 5,1 L) por quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1- il)butírico usado na reação da seção A-1. Para ilustrar, em algumas tais modalidades, a quantidade de solvente é cerca de 4,8 L por quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3- 20 diidrobenzimidazol-1- il)butírico usado na reação da seção A-1. Embora contemple-se que quantidades de solvente fora das faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

A reação de Friedel-Crafts pode ser conduzida em uma ampla 25 faixa de temperaturas. Em algumas modalidades, reação de Friedel-Crafts é conduzida em uma temperatura maior que cerca de 40 °C. Em algumas modalidades, a temperatura é de cerca de 45 a cerca de 65 °C. Em algumas tais modalidades, a temperatura é de cerca de 55 a cerca de 62 °C. Em outras tais modalidades, a temperatura é de cerca de 50 a cerca de 60 °C. Para

ilustrar, em algumas modalidades, a temperatura é cerca de 60 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com taxas de reação mais lentas e/ou produção de subprodutos indesejáveis devido a reações laterais intermoleculares. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com perda indesejável de solvente, particularmente quando o solvente é diclorometano.

Em algumas modalidades, a temperatura da mistura de reação diminui depois que a conversão desejada ocorreu. Por exemplo, em algumas tais modalidades, a temperatura diminui para cerca de 12 °C.

A reação de Friedel-Crafts pode ser conduzida em uma ampla faixa de pressões. Em algumas modalidades, a pressão (absoluta) é mais que a pressão atmosférica. Em algumas tais modalidades, a pressão (absoluta) é de cerca de 2,0 a cerca de 3,0 bar, ou de cerca de 2,6 a cerca de 2,8 bar. Para ilustrar, em algumas modalidades, a pressão (absoluta) é cerca de 2,7 bar. Embora contemple-se que maiores pressões que estas faixas podem ser usadas, tais pressões podem requerer equipamentos mais custosos projetados para efetivamente manusear tais pressões. E, embora contemple-se que menores pressões que estas faixas podem ser usadas, tais pressões podem coincidir com perda indesejável de solvente, particularmente quando o solvente é diclorometano. Tais pressões também podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

O tempo de reação para a reação de Friedel-Crafts pode depender de vários fatores incluindo, por exemplo, a temperatura de reação, características do solvente, quantidades relativas dos ingredientes, e da conversão desejada. Em um reator de batelada, o tempo de reação para a reação de Friedel-Crafts é geralmente pelo menos cerca de 1 minuto, tipicamente pelo menos cerca de 5 minutos, e mais tipicamente mais que

cerca de 1 hora. Em algumas modalidades, por exemplo, o tempo de reação para a reação de Friedel-Crafts é de cerca de 2,5 a cerca de 12 horas, ou de cerca de 2 a cerca de 6 horas. Para ilustrar, em algumas modalidades, o tempo de reação é cerca de 4 horas.

5                    Em algumas modalidades, o tempo de reação inclui um período no qual o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato e ácido de Lewis são combinados. Em algumas modalidades, por exemplo, o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é carregado em um reator contendo o ácido de Lewis (por exemplo,  $\text{AlCl}_3$ ) ou vice-versa por um

10 período de cerca de 2 a cerca de 10 horas. Em algumas modalidades, esta carga ocorre por um período de cerca de 3 a cerca de 6 horas. Em outras modalidades, a carga ocorre por um período de cerca de 2 a cerca de 5 horas. Para ilustrar, em algumas modalidades, o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é carregado em um reator contendo o ácido de

15 Lewis (por exemplo,  $\text{AlCl}_3$ ) ou vice versa por um período de cerca de 4 horas. Embora contemple-se que tempos de carga menores que estas faixas podem ser usados, tais tempos de carga podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis devido a reações laterais intermoleculares. E, embora contemple-se que tempos de carga maiores que estas faixas podem ser

20 usados, tais tempos de carga podem coincidir com perda de produtividade. Quando existe um período de carga, a mistura de reação é tipicamente subsequentemente mantida (ou “envelhecida”) por uma quantidade adicional de tempo, por exemplo, nas mesmas condições (por exemplo, temperatura e/ou pressão) sendo ao mesmo tempo agitado (por exemplo, movimentação).

25 Em algumas modalidades, por exemplo, esta quantidade adicional de tempo é de cerca de 30 minutos a cerca de 2 horas, ou de cerca de 45 a cerca de 75 minutos. Para ilustrar, em algumas modalidades, a mistura de reação é mantida por mais uma hora depois da carga. Embora contemple-se que menores períodos de envelhecimento que estas faixas podem ser usados, eles

podem coincidir com menor conversão e rendimento. E, embora contemple-se que maiores períodos de envelhecimento podem ser usados, eles podem coincidir com maior decomposição do produto e uso ineficiente do equipamento e força humana.

5                    Para iniciar a reação de hidrólise, a lama da reação de Friedel-Crafts é adicionada ao ácido ou vice versa.

Embora contemple-se que vários ácidos (ou combinações destes) podem ser usados na hidrólise, o ácido preferivelmente é um ácido forte. Em algumas modalidades, por exemplo, o ácido é HCl.

10                    A quantidade de ácido carregada no reator pode variar. No geral, prefere-se usar um excesso de ácido. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade de ácido (por exemplo, HCl) carregada no reator é cerca de 1,05 equivalentes, com base nos mols de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato. Em algumas modalidades em que o cloro 2,3-  
15                    diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, a quantidade de ácido usada na hidrólise é cerca de 1,05 equivalentes, com base nos mols de 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico ácido usado na reação da seção A-1.

20                    No geral, o ácido preferivelmente é preparado na forma de uma solução aquosa antes de ser combinado com os outros ingredientes da reação. Em algumas tais modalidades, a razão da massa de HCl para água na solução do ácido é de cerca de 0,034 a cerca de 0,142, ou de cerca de 0,038 a cerca de 0,061. Para ilustrar, em algumas modalidades, a razão da massa é  
25                    cerca de 0,044 ou cerca de 0,045, Embora contemple-se que as razões da massa que são menores que as razões anteriores podem ser usadas, tais razões podem coincidir com uma maior concentração de impurezas do sal no produto. E, embora contemple-se que as razões de massa que são maiores que as razões anteriores podem ser usadas, tais razões podem coincidir com perda de rendimento.

A quantidade de água usada para a reação de hidrólise pode variar. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade total de água é de cerca de 73 a cerca de 245 equivalentes (ou de cerca de 147 a cerca de 196 equivalentes), com base na quantidade de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato usada. Em algumas modalidades em que o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, a quantidade de água usada na hidrólise é de cerca de 73 a cerca de 245 equivalentes (ou de cerca de 147 a cerca de 196 equivalentes), com base nos mols de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usado na reação da seção A-1. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade total de água usada na hidrólise é cerca de 171 equivalentes, com base nos mols de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usada na reação da seção A-1. Embora contemple-se que menores quantidades de água que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com uma maior concentração de impurezas indesejáveis do sal no produto final.

A hidrólise pode ser conduzida em uma ampla faixa de temperaturas. Esta reação é exotérmica e, desta forma, geralmente aumentará a temperatura da mistura de reação à medida que a reação progride. Em algumas modalidades, a lama da reação de Friedel-Crafts é adicionada (preferivelmente com o tempo, por exemplo, em porções) a uma mistura de ácido aquosa (por exemplo, 33 % de HCl) que está em uma temperatura de cerca de 0 °C em uma taxa que faz com que a temperatura seja mantida em de cerca de 0 a cerca de 38 °C, de cerca de 0 a cerca de 20 °C, de cerca de 10 a cerca de 40 °C, ou de cerca de 10 a cerca de 15 °C. Para ilustrar, em algumas modalidades, a mistura de ácido aquosa é carregada em uma taxa faz com que a temperatura seja mantida em cerca de 12 °C. Uma vez que o carregamento é completo, a mistura de reação preferivelmente é mantida em uma temperatura de cerca de 0 a cerca de 65 °C até que todo (ou essencialmente todo) o solvente seja destilado. Em algumas modalidades, a temperatura é de cerca de

10 a cerca de 40 °C. Em outras modalidades, a temperatura é de cerca de 35 a cerca de 50 °C. Para ilustrar, em algumas modalidades, a temperatura é cerca de 38 °C. Embora contemple-se que temperaturas menores que nas faixas anteriores podem ser geralmente ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com a formação de gelo e menor hidrólise ou atrasada. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que as faixas anteriores podem geralmente ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com formação de espuma, perda de solvente (particularmente quando o solvente é diclorometano), e/ou decomposição do produto.

10                   A hidrólise pode ser conduzida em uma ampla faixa de pressões. Em algumas modalidades, a hidrólise é conduzida em uma pressão subatmosférica. Uma pressão subatmosférica como esta pode ser vantajosa tanto destilando o solvente (por exemplo, diclorometano) usado na reação de Friedel-Crafts quanto resfriando da hidrólise fortemente exotérmica. Isto pode  
15                   aumentar a produtividade e diminuir o consumo de energia. Em algumas modalidades, a pressão (absoluta) é de cerca de 100 a cerca de 1000 mbar, de cerca de 200 a cerca de 900 mbar, ou de cerca de 270 a cerca de 470 mbar. Em outras modalidades, a pressão (absoluta) é de cerca de 300 mbar a cerca de pressão atmosférica. Para ilustrar, em algumas modalidades, a pressão  
20                   (absoluta) é cerca de 300 mbar. Tais faixas de pressão são particularmente adequadas para destilar diclorometano em de cerca de 10 a cerca de 40 °C. No geral, tais faixas de pressão podem ser usadas, enquanto que a lama da reação de Friedel-Crafts é transferida para a mistura do ácido (ou vice versa), bem como durante a porção remanescente da reação. Isto permite que a destilação  
25                   do solvente ocorra em paralelo à transferência e reação. Em algumas modalidades, a pressão aumenta durante a hidrólise. Em algumas tais modalidades, por exemplo, a hidrólise é iniciada em uma pressão (absoluta) de cerca de 300 mbar, e então aumenta naturalmente até cerca de pressão atmosférica. Embora contemple-se que pressões menores que as faixas

anteriores podem ser usadas, tais pressões podem coincidir com uma taxa indesejável de perda de solvente, particularmente quando o solvente é diclorometano.

5 O tempo de reação para a hidrólise pode depender de vários fatores incluindo, por exemplo, a temperatura de reação, características do solvente, quantidades relativas dos ingredientes, pressão, e dissolução de hidróxido de alumínio formado durante a hidrólise. Em algumas modalidades, as condições de reação são mantidas até que a destilação do solvente da reação de Friedel-Crafts seja essencialmente (ou totalmente) completa.

10 Em algumas modalidades, o destilado é reciclado. Nas condições anteriores de reação, o destilado tende a compreender solvente, bem como água (por exemplo, cerca de 3 % (vol/vol). Quando o solvente é não polar (por exemplo, diclorometano), o solvente não polar e água no destilado podem ser separados, por exemplo, bombeando o destilado por meio de um agente de coalescência. Um agente de coalescência como este pode ser  
15 usado para produzir um solvente não polar tendo um teor de água de não mais que, por exemplo, cerca de 0,2 % (vol/vol). Em algumas modalidades, água adicional é removida usando, por exemplo, peneiras moleculares (por exemplo, peneiras moleculares 4A). O solvente seco não polar pode ser  
20 reusado no processo.

Tanto a reação de Friedel-Crafts quanto hidrólise podem ser conduzidas em várias atmosferas. Em algumas modalidades, por exemplo, ambas são conduzidas em atmosferas inertes, que pode ser diferente, mas preferivelmente são as mesmas. Uma atmosfera como esta, por exemplo,  
25 compreende  $N_2$ . Em algumas tais modalidades, a atmosfera consiste em (ou consiste essencialmente em)  $N_2$ .

Tanto a reação de Friedel-Crafts quanto hidrólise podem ser conduzidas com vários tipos de reator. Em algumas modalidades, por exemplo, o reator é um reator de tanque agitado. Reatores de vidro e

revestidos com vidro são frequentemente preferidos, embora qualquer composição estável quando exposta na mistura de reação possa ser usada. Por exemplo, durante a hidrólise, os componentes do reator em contato com a mistura de reação podem compreender, por exemplo, uma liga de aço  
5 inoxidável (HASTELLOYS®) que é resistente à degradação em condições ácidas. Em virtude de o gás HCl ser produzido durante a reação de Friedel-Crafts, o reator usado durante a reação de Friedel-Crafts preferivelmente compreende um mecanismo para seguramente permitir que o gás HCl seja removido, tal como, por exemplo, um mecanismo compreendendo um orifício  
10 de sobrepressão. Também, durante o carregamento do ácido de Lewis (por exemplo,  $AlCl_3$ ) e os últimos estágios remanescentes da reação de Friedel-Crafts, a mistura de reação preferivelmente é agitada (por exemplo, movimentação) em uma taxa que é suficientemente rápida para minimizar reações laterais intermoleculares e produção de subprodutos indesejáveis,  
15 sendo também ao mesmo tempo suficientemente lentas para minimizar incrustação do ácido de Lewis nas paredes do reator.

Contempla-se que o produto desta hidrólise pode ser usado na etapa seguinte sem purificação ou isolamento adicional. No geral, entretanto, o produto preferivelmente é isolado e purificado. Isto pode ser alcançado por  
20 várias técnicas de separação e lavagem. Para ilustrar, a temperatura da mistura do produto pode ser diminuída para uma temperatura que precipita uma quantidade desejada do produto 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocd]azuleno-1,6-diona. Em algumas modalidades, a temperatura da mistura do produto é ajustada para uma temperatura de cerca de -5 a cerca de  
25 20 °C, de cerca de -5 a cerca de 5 °C, ou de cerca de 0 a cerca de 5 °C. Embora contemple-se que temperaturas menores que estas faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com uma maior concentração de impurezas indesejáveis no produto. E, embora contemple-se que temperaturas maiores que estas faixas podem ser usados, tais temperaturas podem coincidir

com um perda de rendimento.

Depois do ajuste da temperatura, 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenz[cd]azuleno-1,6-diona sólido pode ser separado da mistura aquosa usando várias técnicas de separação, tal como, por exemplo, centrifugação.

5 Posteriormente, o produto preferivelmente é lavado usando água uma ou mais vezes. Em algumas modalidades, por exemplo, o produto é lavado com água 4 vezes. A quantidade de água usada durante uma lavagem pode variar. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade de água usada em uma lavagem é de cerca de 0,9 a cerca de 1,8 kg (ou de cerca de 1,2 a cerca de 1,7  
10 kg) por quilograma de reagente cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato usado. Em algumas modalidades em que o cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, a quantidade de água usada em uma lavagem é de cerca de 1 a cerca de 2 kg (ou de cerca de 1,3 a cerca de 1,8 kg) por quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3-  
15 diidrobenzimidazol-1-il)butírico usado na reação da seção A-1. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade de água usada em uma lavagem é cerca de 1,5 kg por quilograma de ácido 4- (2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usado na reação da seção A-1. Embora contemple-se que menores quantidades de água que as faixas anteriores podem ser usadas, tais  
20 quantidades podem coincidir com uma maior concentração de impurezas do sal remanescente no produto. E, embora contemple-se que maiores quantidades de água podem ser usadas que as faixas anteriores, tais quantidades podem coincidir com perda de rendimento.

Em algumas modalidades, o produto também é lavado com um  
25 ou mais solventes orgânicos. Em algumas tais modalidades, o produto é lavado com acetona uma ou mais vezes. Em outras modalidades, o produto é lavado com isopropanol uma ou mais vezes. Em algumas tais modalidades, por exemplo, o produto é lavado com isopropanol uma vez. A quantidade de isopropanol usada durante uma lavagem pode variar. Em algumas

modalidades, por exemplo, a quantidade de isopropanol usada em uma lavagem é de cerca de 0,9 a cerca de 4,2 kg (ou de cerca de 1,4 a cerca de 1,7 kg) por quilograma de reagente cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H- benzimidazol-1-butanoato usado. Em algumas modalidades em que o cloro 2,3- diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato é preparado de acordo com a seção A-1, a quantidade de isopropanol usada em uma lavagem é de cerca de 1,0 a cerca de 4,5 kg (ou de cerca de 1,5 a cerca de 1,8 kg) por quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usada na reação da seção A-1. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade de isopropanol usada em uma lavagem é cerca de 1,6 kg por quilograma de ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico usada na reação da seção A-1. Embora contemple-se que menores quantidades de isopropanol que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com maiores concentrações de impurezas orgânicas remanescentes no produto. E, embora contemple-se que maiores quantidades de isopropanol podem ser usadas que as faixas anteriores, tais quantidades podem coincidir com perda de rendimento.

Cada lavagem do produto com solvente orgânico (por exemplo, isopropanol) preferivelmente é conduzida em uma temperatura de cerca de -5 a cerca de 20 °C, de cerca de 0 a cerca de 10 °C, ou de cerca de 0 a cerca de 5 °C. Embora contemple-se que temperaturas menores que as faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com uma maior concentração de impurezas remanescentes no produto. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que estas faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com perda de rendimento.

A secagem do produto lavado (particularmente secagem completa) geralmente não é necessária antes do uso do produto na etapa seguinte. Assim, em pelo menos algumas modalidades, o produto lavado não é seco antes de seu uso na etapa seguinte. Isto fornece, por exemplo,

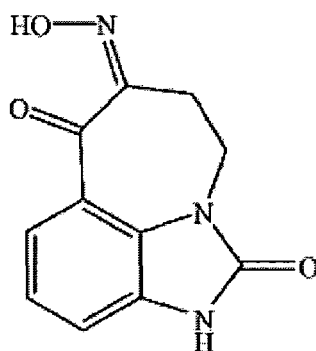
economia de energia e tempo.

Em algumas modalidades em que cloreto de alumínio é usado como o ácido de Lewis na reação de Friedel-Crafts, hidróxido de alumínio é recuperado do sobrenadante aquoso que é produzido quando o produto 8,9-  
 5 diidro-2H,7H-2,9a- diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona sólido é separado da mistura de reação do produto. Em tais modalidades, o sobrenadante aquoso pode, por exemplo, ser tratado com uma base (tipicamente uma base forte, tal como hidróxido de sódio) e dióxido de carbono. Isto faz com que o hidróxido de alumínio precipite que, por sua vez, pode ser recuperado usando várias  
 10 técnicas de separação, tal como, por exemplo, centrifugação. O uso dos agentes de cloração discutidos anteriormente na seção A-1 (particularmente cloreto de oxalila) em vez de, por exemplo, PCI5, na reação de Friedel-Crafts tende a ser particularmente benéfica nas modalidades em que hidróxido de alumínio é recuperado. PCI5, ao contrário, tende a produzir impurezas de  
 15 fósforo que podem tornar o hidróxido de alumínio menos viável que para outros usos.

### A-3. Preparação de

#### 4, 5-diidro-imidazo[4, 5, 1-jk] [1]benzazepin-2, 6, 7[1H]-triona-6-oxima

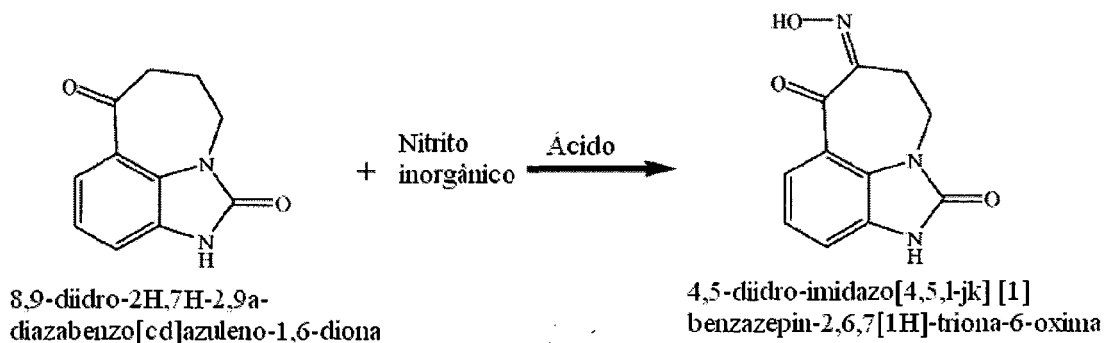
Em algumas modalidades, a síntese de zilpaterol ou um sal  
 20 deste começa ou inclui preparar 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6- oxima:



#### 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1] benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima

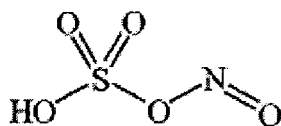
Em algumas modalidades, o 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-

jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona- 6-oxima é preparado, por exemplo, reagindo 8,9-diidro-2H,7H-2,9a- diazabenzocd]azuleno-1,6-diona com um nitrito inorgânico por meio da seguinte reação de oximação:



O 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocd]azuleno-1,6-diona usado na reação anterior pode ser obtido de um vendedor comercial (se existe), preparado usando um processo discutido na seção anterior A-2, ou preparado usando um processo diferente. Em algumas modalidades, o 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocd]azuleno-1,6-diona é preparado por um processo descrito na patente U.S. 4.585.770. Em algumas modalidades preferidas, o 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocd]azuleno-1,6-diona é preparado usando um processo discutido na seção anterior A-2.

O nitrito inorgânico pode variar. Em algumas modalidades, o nitrito inorgânico compreende sulfato de nitrosila:



Sulfato de nitrosila

Em outras modalidades, o nitrito inorgânico compreende pelo menos um sal de nitrito. Um sal de nitrito como este pode ser selecionado de vários sais. Em algumas modalidades, o sal de nitrito compreende nitrito de sódio (“NaNO<sub>2</sub>”).

A quantidade de nitrito inorgânico pode variar. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade é de cerca de 1,10 a cerca de 1,26

equivalentes. Em algumas tais modalidades, a quantidade é de cerca de 1,16 a cerca de 1,26 equivalentes (ou de cerca de 1,20 a cerca de 1,22 equivalentes), com base nos mols de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona. Em outras modalidades, a quantidade é de  
5 cerca de 1,10 a cerca de 1,20 equivalentes, com base nos mols de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a- diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona. Embora contemple-se que menores quantidades que estas faixas podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que maiores quantidades que estas faixas podem ser usadas, tais quantidades  
10 podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

O ácido pode ser selecionado de vários ácidos. Em algumas modalidades, o ácido compreende um ácido forte. Ácidos preferidos incluem HCl. A quantidade de ácido pode variar. No geral, um excesso de ácido é usado, com relação à quantidade de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-  
15 diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade é de cerca de 1,24 a cerca de 1,75 equivalentes (ou de cerca de 1,52 a cerca de 1,68 equivalentes), com base nos mols de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6- diona. Para ilustrar, em algumas modalidades, a quantidade é cerca de 1,60 equivalentes. Embora contemple-se  
20 que menores quantidades de ácido que estas faixas podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que maiores quantidades que estas faixas podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com uma maior concentração de impurezas no produto. Maiores concentrações de ácido também podem coincidir com corrosão do  
25 reator, dependendo da composição do reator.

Esta reação tipicamente é conduzida na presença de um ou mais solventes. Em algumas modalidades, o solvente compreende dimetilformamida. Em algumas modalidades, a quantidade de solvente é de cerca de 15,5 a cerca de 25,6 L (ou de cerca de 17,4 a cerca de 21,0 L, ou de

cerca de 18,2 a cerca de 18,3 L) por quilograma de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona. Embora contemple-se que quantidades menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com menor dissolução e/ou produção de subprodutos indesejáveis. E, embora contemple-se que maiores quantidades que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com perda de rendimento.

Em algumas modalidades, esta reação é iniciada primeiramente combinando o solvente (por exemplo, dimetilformamida), nitrito inorgânico (por exemplo,  $\text{NaNO}_2$ ), e 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona. Em algumas modalidades, isto é realizado em uma temperatura de cerca de 40 a cerca de 65 °C, ou de cerca de 40 a cerca de 50 °C. Para ilustrar, em algumas modalidades, isto é realizado em uma temperatura de cerca de 45 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com menor dissolução e/ou produção de subprodutos indesejáveis. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com decomposição do reagente 8,9- diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona.

Em algumas modalidades, a mistura resultante é pré-aquecida antes da adição do ácido. Em algumas tais modalidades, por exemplo, a mistura é pré-aquecida a de cerca de 47 a cerca de 63 °C, ou de cerca de 48 a cerca de 55 °C. Para ilustrar, em algumas modalidades, a mistura é pré-aquecida a cerca de 50 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

Depois do pré-aquecimento, o ácido (por exemplo, HCl) é carregada no reator. Em algumas modalidades, o ácido carregado é na forma de uma solução aquosa. Quando, por exemplo, o ácido é HCl, a concentração de HCl na solução é tipicamente não mais que cerca de 50 %, não mais que  
5 cerca de 48 %, de cerca de 1 a cerca de 40%, ou de cerca de 32 a cerca de 33 % (massa/vol). HCl gasoso (100 %) pode, por exemplo, ser usado igualmente.

O tempo de reação total para esta reação pode depender de vários fatores incluindo, por exemplo, a temperatura de reação, características do solvente, quantidades relativas dos ingredientes, e da conversão desejada.

10 O tempo de reação tipicamente inclui um período longo no qual a solução do ácido é combinada com o resto dos componentes de reação. Em algumas tais modalidades, por exemplo, o ácido é carregado por um período de cerca de 10 minutos a cerca de 2 horas, de cerca de 30 minutos a cerca de 1 hora, ou de cerca de 30 a cerca de 45 minutos. Embora contemple-  
15 se que períodos menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir com um aumento muito grande na temperatura (a reação é exotérmica) e produção de subprodutos indesejáveis. Embora contemple-se que períodos maiores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos podem coincidir com menor conversão, bem como  
20 uso ineficiente do equipamento e força humana.

Da forma discutida anteriormente, a temperatura tipicamente aumenta durante o carregamento do ácido devido à natureza exotérmica da reação. Em algumas modalidades, a temperatura aumenta para uma temperatura de cerca de 54 a cerca de 73 °C, de cerca de 55 a cerca de 70 °C,  
25 de cerca de 60 a cerca de 70 °C, ou de cerca de 60 a cerca de 66 °C. Para ilustrar, em algumas modalidades, a temperatura aumenta a cerca de 63 °C. Embora contemple-se que menores aumentos de temperatura que as faixas anteriores podem ser adequados, tais temperaturas podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que maiores aumentos de

temperatura que as faixas anteriores podem ser adequados, tais temperaturas podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

Uma vez que o ácido foi carregado, a mistura de reação é ainda mantida (ou “envelhecida”), tipicamente sendo agitada ao mesmo tempo (por exemplo, movimentado), por um período adicional. Em algumas modalidades, o período adicional é de cerca de 15 minutos a cerca de 21 horas, de cerca de 15 minutos a cerca de 10 horas, de cerca de 15 minutos a cerca de 2 horas, ou de cerca de 25 a cerca de 40 minutos. Para ilustrar, em algumas modalidades, o período adicional é cerca de 30 minutos. Embora contemple-se que períodos menores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que períodos maiores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis, bem como uso ineficiente do equipamento e força humana.

As condições de reação (por exemplo, temperatura, pressão, e/ou taxa de agitação) durante o período de envelhecimento podem ser mantidas nas mesmas condições que durante a adição de ácido. As condições, entretanto, também podem ser diferentes. Em algumas modalidades, a temperatura durante este período adicional é de cerca de 55 a cerca de 70 °C, de cerca de 55 a cerca de 65 °C, ou de cerca de 58 a cerca de 62 °C. Para ilustrar, em algumas modalidades, a temperatura é cerca de 60 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com menor conversão. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis.

Em algumas modalidades, água é carregada no reator depois do período de envelhecimento. Em algumas modalidades, a temperatura da mistura de reação é ajustada antes da adição de água a temperatura de cerca

de 0 a cerca de 48 °C, de cerca de 35 a cerca de 40 °C, ou de cerca de 35 a  
cerca de 38 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que estas  
faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com dificuldades  
na filtração do produto e perda de rendimento. E, embora contemple-se que  
5 temperaturas mais altas que estas faixas podem ser usadas, tais temperaturas  
podem coincidir com produção de subprodutos indesejáveis. Em algumas  
modalidades, o ajuste da temperatura antes da adição de água é realizado por  
um maior período de tempo. Em algumas tais modalidades, por exemplo, a  
temperatura é ajustada por um período de cerca de 30 minutos a cerca de 5  
10 dias, de cerca de 1 a cerca de 10 horas, de cerca de 3 a cerca de 5 horas, ou de  
cerca de 2 a cerca de 4 horas. Embora contemple-se que períodos menores  
que estas faixas podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir  
com dificuldades na filtração do produto. E, embora contemple-se que  
períodos maiores que estas faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem  
15 coincidir com produção de subprodutos indesejáveis. No geral, a temperatura  
ajustada é mantida durante pelo menos uma porção (ou essencialmente toda)  
da adição de água.

Em algumas modalidades, a adição de água ocorre por um  
período longo de tempo. Por exemplo, em algumas modalidades, a água é  
20 adicionada por um período de cerca de 30 minutos a cerca de 5 horas, de  
cerca de 1 a cerca de 4 horas, ou de cerca de 2 a cerca de 3 horas. Embora  
contemple-se que períodos menores que estas faixas podem ser usadas, tais  
períodos de tempo podem coincidir com dificuldades na filtração do produto e  
perda de rendimento. E, embora contemple-se que períodos maiores que estas  
25 faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com uma maior  
concentração de impurezas no produto.

A quantidade de água pode variar. Em algumas modalidades,  
por exemplo, a quantidade é de cerca de 33 a cerca de 88 equivalentes (ou de  
cerca de 45 a cerca de 67 equivalentes, ou de cerca de 54 a cerca de 55

equivalentes), com base nos mols de reagente 8,9-diidro- 2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona. Embora contemple-se que quantidades fora destas faixas podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com uma maior concentração de impurezas no produto e perda de rendimento.

5                   Em algumas modalidades, a temperatura da mistura de reação é ajustada para promover a precipitação do produto. Em modalidades onde a água é adicionada, este ajuste de temperatura geralmente ocorre depois da adição de água. Em algumas tais modalidades, por exemplo, a temperatura diminui para uma temperatura de cerca de -10 a cerca de 10 °C, de cerca de -5  
10 a cerca de 2 °C, ou de cerca de -2 a cerca de 0 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que estas faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com formação de gelo e/ou uma maior concentração de impurezas no produto. E, embora contemple-se que temperaturas mais altas que estas faixas podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com  
15 menos cristalização e perda de rendimento. Em algumas modalidades, o ajuste de temperatura é realizado por um período longo de tempo. Em algumas tais modalidades, por exemplo, a temperatura é ajustada por um período de cerca de 1 a cerca de 10 horas, de cerca de 2 a cerca de 6 horas, de cerca de 2 a cerca de 5 horas, ou de cerca de 2 a cerca de 4 horas. Embora contemple-se  
20 que períodos menores que estas faixas podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir com menos cristalização e perda de rendimento.

                  Em algumas modalidades, uma vez que a temperatura foi ajustada para promover a precipitação do produto, a temperatura é mantida nas faixas anteriores por um período de tempo. Em algumas tais modalidades,  
25 a temperatura é mantida em tais faixas por um período de não mais que 14 dias, de cerca de 1 a cerca de 40 horas, de cerca de 30 minutos a cerca de 2 horas, ou de cerca de 45 minutos a cerca de 2 horas. Embora contemple-se que períodos menores que estas faixas podem ser usadas, tais períodos de tempo podem coincidir com menos cristalização e perda de rendimento.

Esta reação pode ser conduzida em várias atmosferas, mas preferivelmente é conduzida em uma atmosfera inerte. Uma atmosfera como esta, por exemplo, compreende N<sub>2</sub>.

5 Esta reação pode ser conduzida em uma ampla faixa de pressões, incluindo pressão atmosférica (absoluta), menos que pressão atmosférica (absoluta), e mais que pressão atmosférica (absoluta). Tipicamente prefere-se, entretanto, conduzir a reação em cerca de pressão atmosférica (absoluta).

10 Esta reação pode ser conduzida com vários tipos de reator. Em algumas modalidades, por exemplo, o reator é um reator de tanque agitado. Reatores de vidro e revestidos com vidro são frequentemente preferidos, embora qualquer composição estável quando exposta à mistura de reação possa ser usada.

15 Contempla-se que a mistura do produto pode ser subsequentemente usada como um reagente sem isolamento ou purificação adicional. Normalmente, entretanto, o produto 4,5-diidro- imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima é primeiramente separado da mistura do produto, e então purificado. Em algumas modalidades, isto é alcançado usando, por exemplo, vários métodos conhecidos na tecnologia.

20 Em algumas modalidades, 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin- 2,6,7[1H]-triona-6-oxima sólido na mistura do produto é separada da mistura usando, por exemplo, filtração.

25 Em algumas modalidades, o solvente (por exemplo, dimetilformamida) é reciclado do licor mãe por retificação. Em modalidades em que o licor mãe compreende tanto água quanto dimetilformamida, por exemplo, a água pode ser removida, depois da destilação de dimetilformamida.

Depois da separação, o produto preferivelmente é lavado usando água uma ou mais vezes. Em algumas modalidades, por exemplo, o

produto é lavado com água 2, 3, ou 4 vezes. A quantidade de água usada durante uma lavagem pode variar. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade total de água usada durante as lavagens é de cerca de 4,4 a cerca de 9,0 L (ou de cerca de 5,4 a cerca de 7,5 L) por quilograma de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona usada na síntese. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade total de água é cerca de 6,0 L por quilograma de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona usada na síntese. Embora contemple-se que menores quantidades de água que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com uma maior concentração de impurezas remanescentes no produto. E, embora contemple-se que maiores quantidades de água podem ser usadas que nas faixas anteriores, tais quantidades podem coincidir com perda de rendimento. Separação da água do produto pode ser alcançada usando, por exemplo, centrifugação.

Em algumas modalidades, o produto também é lavado com um ou mais solventes orgânicos. Em algumas tais modalidades, o produto é lavado com acetona uma ou mais vezes. Em algumas tais modalidades, por exemplo, o produto é lavado com acetona uma vez. A quantidade de acetona usada durante uma lavagem pode variar. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade total de acetona é de cerca de 2,2 a cerca de 8,6 L (ou de cerca de 2,8 a cerca de 4,4 L) por quilograma de reagente 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona usada na síntese. Em algumas modalidades, por exemplo, a quantidade total de acetona é cerca de 3,2 L por quilograma de reagente,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona usada na síntese. Embora contemple-se que menores quantidades de acetona que as faixas anteriores podem ser usadas, tais quantidades podem coincidir com maiores concentrações de impurezas e água remanescentes no produto. E, embora contemple-se que maiores quantidades de acetona podem ser usadas que as faixas anteriores, tais quantidades podem coincidir com

perda de rendimento. Separação da acetona do produto pode ser alcançada usando, por exemplo, centrifugação.

Em algumas modalidades, o produto 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima lavado é seco. Em algumas modalidades, isto é alcançado aquecendo o sólido em uma temperatura de cerca de 20 a cerca de 80 °C, ou de cerca de 20 a cerca de 75 °C. Para ilustrar, em algumas tais modalidades, o produto é aquecido a uma temperatura de 65 °C. Embora contemple-se que temperaturas mais baixas que as faixas anteriores podem ser usadas, tais temperaturas podem coincidir com perda de produtividade. E, embora contemple-se que maiores temperaturas podem ser usadas que nas faixas anteriores, tais quantidades podem coincidir com decomposição do produto. Em algumas modalidades, o aquecimento é mantido por menos que cerca de 3 dias, ou de cerca de 5 a cerca de 10 horas. Embora contemple-se que períodos de secagem maiores que as faixas anteriores podem ser usadas, tais períodos maiores podem coincidir com perda de produtividade, bem como uso ineficiente do equipamento e força humana. Em algumas modalidades, esta secagem ocorre em vácuo.

#### A-4. Preparação de zilpaterol

Zilpaterol pode ser preparado de qualquer um dos produtos das seções A-1, A-2, ou A-3 usando vários processos.

Por exemplo, o produto da seção A-3 pode ser usado para produzir zilpaterol usando-o diretamente como um reagente no processo ilustrado pelo exemplo 5 a seguir. O produto da seção A-2 pode ser usado para preparar zilpaterol, por exemplo, usando-o como um reagente para preparar o produto da seção A-3 de acordo com a seção A-3, depois do uso do produto da seção A-3 como um reagente no processo ilustrado pelo exemplo 5. E o produto da seção A-1 pode ser usado para preparar zilpaterol, por exemplo, usando-o como um reagente para preparar o produto da seção A-2 de acordo com a seção A-2, depois do uso do produto da seção A-2 para

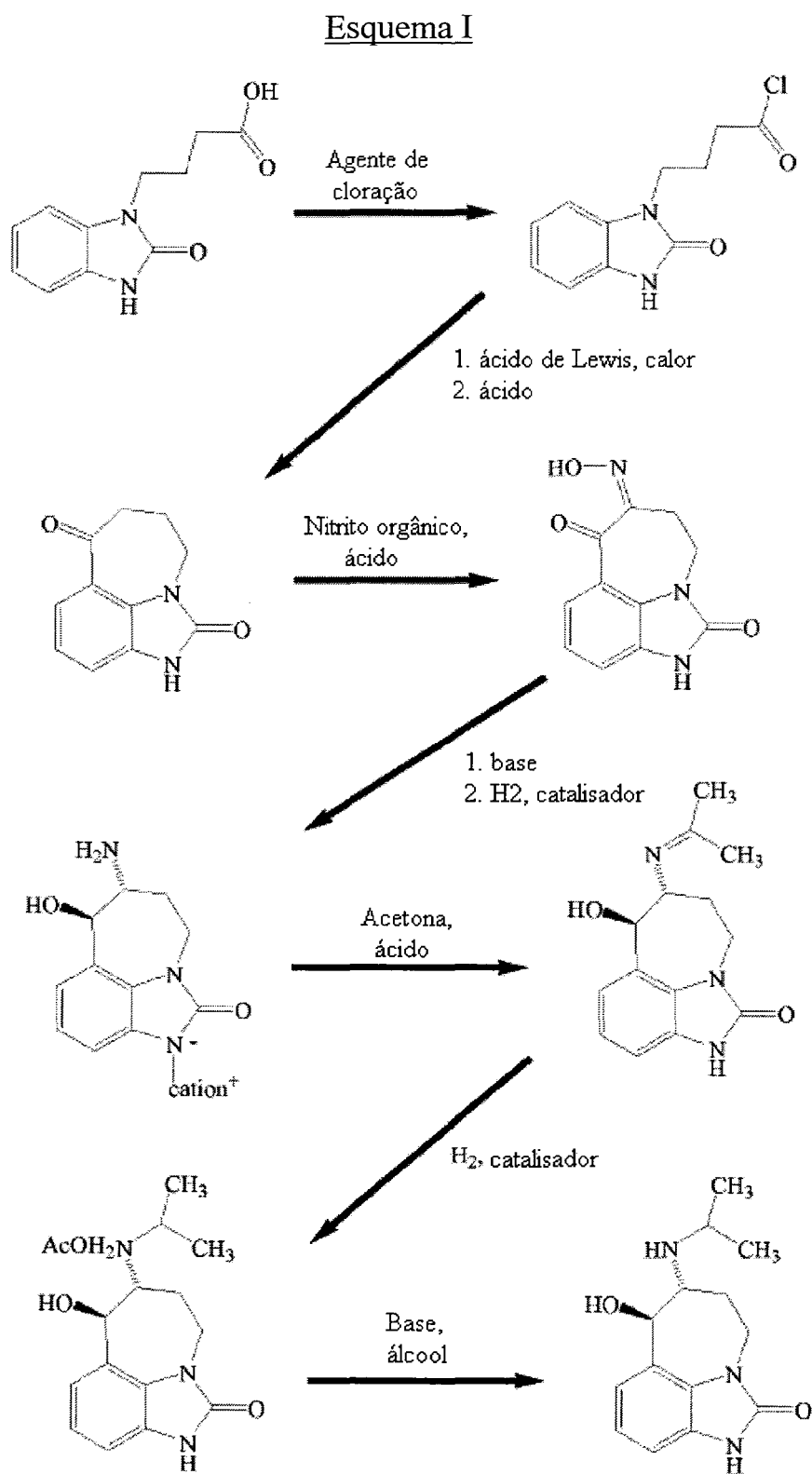
preparar o produto da seção A-3 de acordo com a seção A-3, depois do uso do produto da seção A-3 como um reagente no processo ilustrado pelo exemplo 5. Tais processos são ainda ilustrados a seguir nos esquemas genéricos do exemplo na seção A-5.

5                   Zilpaterol também pode ser preparado dos produtos das seções A-1, A-2, e A-3, por exemplo, combinando os preceitos desta patente com outros processos conhecidos na literatura. Para ilustrar, o produto da seção A-3 cande ser usado como um reagente para produzir zilpaterol com as técnicas de síntese discutidas, por exemplo, na patente U.S. 4.585.770. O produto da  
10 seção A-2 pode ser usado para preparar zilpaterol, por exemplo, usando-o como um reagente para preparar o produto da seção A-3 de acordo com a seção A-3, depois do uso do produto da seção A-3 como um reagente com as técnicas de síntese discutidas, por exemplo, na patente U.S. 4.585.770. E o produto da seção A-1 pode ser usado para preparar zilpaterol, por exemplo,  
15 usando-o como um reagente para preparar o produto da seção A-2 de acordo com a seção A-2, depois do uso do produto da seção A-2 como um reagente para preparar o produto da seção A-3 de acordo com a seção A-3, depois do uso do produto da seção A-3 como um reagente com as técnicas de síntese discutidas, por exemplo, na patente U.S. 4.585.770. Ver, por exemplo, patente  
20 U.S. 4.585.770 col. 2, linha 33 a col. 4, linha 2; col. 7, linhas 51-68; e col. 11, linhas 41-48 (discutindo e exemplificando a preparação de um composto de hidroxiamina de 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima, e então a preparação de zilpaterol-HCl do composto de hidroxiamina).

#### 25 A-5. Exemplos de esquemas de reação contemplados

Esta invenção contempla quaisquer processos que usam qualquer uma das reações anteriores. Em algumas modalidades, o processo compreenderá somente uma das reações anteriores. Em outras modalidades, o processo compreenderá mais que uma das reações anteriores. O seguinte

esquema I genericamente ilustra um cenário em que todas as reações anteriores são usadas:

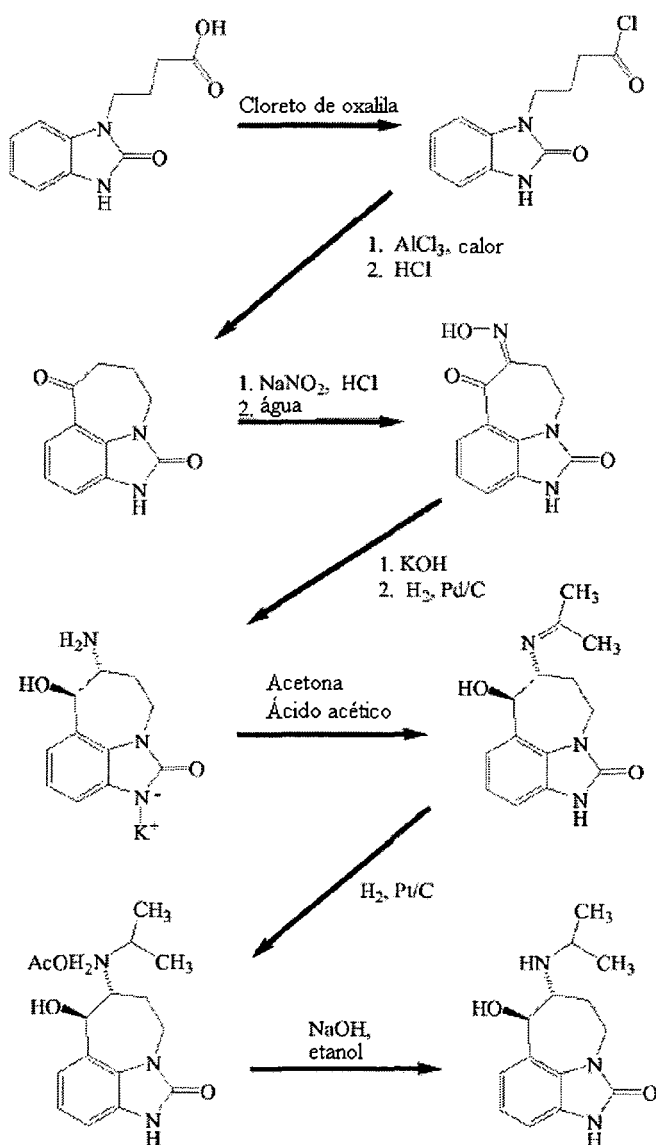


O seguinte esquema II genericamente ilustra o cenário anterior

5 em que o agente de cloração compreende cloreto de oxalila; o ácido de Lewis

compreende  $\text{AlCl}_3$ ; a hidrólise ácida depois da reação de Friedel-Crafts compreende  $\text{HCl}$ ; o nitrito inorgânico compreende  $\text{NaNO}_2$ ; o ácido usado na oximação compreende  $\text{HCl}$ ; água é adicionada à mistura de oximação do produto para promover o isolamento do produto oxima; a base usada para formar o sal de oxima compreende  $\text{KOH}$ ; o catalisador para a primeira hidrogenação compreende paládio em carbono; o ácido usado na formação do composto de isopropilidenoamino compreende ácido acético; o catalisador para a segunda hidrogenação compreende platina em carbono; e a base e álcool usados para formar a base livre de zilpaterol compreende  $\text{NaOH}$  e etanol, respectivamente:

### Esquema II



## B.sais

Deve-se perceber que esta invenção ainda engloba modalidades em que um ou mais dos reagentes e/ou produtos nas reações de síntese anteriores podem ser na forma de um sal. Isto é particularmente verdade para o produto zilpaterol que pode, por exemplo, ser na forma de um ou mais sais de adição de ácido, tal como um sal de HCl. Sais podem ser, por exemplo, sais de adição de base ou ácido. No geral, um sal de adição de ácido pode ser preparado usando vários ácidos inorgânicos ou orgânicos e um sal de adição de base pode ser preparado usando várias bases inorgânicas ou orgânicas. Tais sais podem tipicamente ser formados, por exemplo, misturando um composto de base livre com um ácido ou misturando um composto de ácido livre com uma base usando, por exemplo, vários métodos conhecidos na tecnologia. Um sal pode ser vantajoso devido a uma ou mais de suas propriedades químicas ou físicas, tais como estabilidade em diferentes temperaturas e umidades, ou uma solubilidade desejável em água, óleo ou outro solvente. Em alguns exemplos, um sal de um composto também pode ser usado como um auxiliar no isolamento ou purificação do composto. Em algumas modalidades (particularmente onde o sal se destina a administração a um animal, ou é um reagente para uso no preparo de um composto ou sal destinado a administração a um animal), o sal é farmacologicamente aceitável. O termo “farmacologicamente aceitável” é usado para caracterizar o sal como sendo apropriado para uso em um produto farmacêutico. No geral, um sal farmacologicamente aceitável tem um ou mais benefícios que sobrepõe qualquer efeito deletério que o sal possa ter.

Exemplos de ácidos inorgânicos que tipicamente podem ser usados para formar sais de adição de ácido incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos incluem, por exemplo, classes de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e

sulfônicos orgânicos. Exemplos específicos de sais orgânicos incluem colato, sorbato, laurato, acetato, trifluoracetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico (e derivados destes, por exemplo, dibenzoiltartrati), citrato, ascorbato, glucuronato, 5 maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato (e derivados destes), embonato (pamoato), etanossulfonato, benzenossulfonato, pantotenato, 2-hidroxi-etanossulfonato, sulfanilato, cicloexilamino sulfonato, ácido algênico, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, 10 alginato, butirato, camforato, camforssulfonato, ciclopentanepropionato, dodecilsulfato, glicoeptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, e undecanoato.

Exemplos de sais de adição de base podem incluir, por 15 exemplo, sais metálicos e sais orgânicos. Sais metálicos, por exemplo, incluem sais de metal alcalino (grupo Ia), sais de metal alcalino terroso (grupo IIa) e outros sais de metal fisiologicamente aceitáveis. Tais sais podem ser preparados de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, e zinco. Por exemplo, um composto de ácido livre pode ser misturado com NaOH para 20 formar um sal de adição de base. Sais orgânicos podem ser preparados de aminas, tais como trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenziletilediamina, cloroprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), e procaína. Grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com agentes, tais como haletos de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por exemplo, 25 cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila), haletos de cadeia comprida (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila, e estearila), haletos de arilalquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila), e outros.

### C. Usos de zilpaterol e sais deste preparados de acordo com esta invenção

Composições contendo zilpaterol ou um sal preparado de acordo com esta invenção podem geralmente ser usados, por exemplo, para aumentar a taxa de ganho de peso, melhorar a eficiência de alimentação, e/ou  
5 aumentar a magreza da carcaça em criação, aves domésticas, e/ou peixe.

Tipicamente, o zilpaterol ou composição do sal é administrado oralmente. Em algumas modalidades, a composição é adicionada na água de bebida do animal receptor pretendido. Em outras modalidades, o zilpaterol ou sal é adicionado ao alimento do receptor pretendido, tanto diretamente quanto  
10 como parte de uma pré-mistura. Formas de dosagem oral adequadas incluem, por exemplo, formas de dosagem sólidas (por exemplo, comprimidos, cápsulas duras ou macias, grânulos, pós, etc.), pastas, e formas de dosagem líquidas (por exemplo, soluções, suspensões, emulsões, xaropes, etc.). Estas formas de dosagem opcionalmente compreendem um ou mais excipientes  
15 adequados. Tais excipientes geralmente incluem, por exemplo, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes, agentes conservantes, siluentes inertes (por exemplo, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio, fosfato de sódio, ou caolim), agentes de granulação e desintegrantes (por exemplo, amido de milho ou ácido algínico), agentes  
20 aglutinantes (por exemplo, gelatina, acácia, ou carboximetil celulose), e agentes lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco). Composições líquidas geralmente compreenderão um solvente. O solvente preferivelmente tem propriedades químicas e quantidade suficientes para manter o zilpaterol ou sal solubilizados em temperaturas na temperatura  
25 de armazenamento normal para a composição. Em alguns exemplos, pode ser desejável que as composições compreendam um ou mais conservantes. A presença de um conservante pode, por exemplo, permitir que as composições sejam armazenadas por uma quantidade maior de tempo.

Em algumas modalidades, o zilpaterol ou sal é na forma de

partículas aderidas a um suporte que, por sua vez, é alimentado ao animal receptor pretendido. O zilpaterol ou sal suportado pode ser incorporado no alimento do receptor pretendido, tanto diretamente quanto como parte de uma pré-mistura. Suportes contemplados incluem, por exemplo, suportes de inserção, tais como carbonato de cálcio, calcário, farinha de concha de ostra, talco, casca de soja, farinha de soja, alimento de soja, moinho de soja, artigos de trigo, casca de arroz, farinha de milho, farinha de germe de milho, glúten de milho, amido, sacarose e lactose. Suportes particularmente contemplados incluem suportes de sabugo de milho, tal como o suporte descrito na patente U.S. 5.731.028. Em algumas modalidades que empregam um suporte de sabugo de milho, o tamanho do suporte é de cerca de 300 a cerca de 800  $\mu\text{m}$ . Preferivelmente, as partículas de zilpaterol ou sal que são aderidas ao suporte têm um tamanho de partícula que é menor que o tamanho do suporte. Assim, por exemplo, em algumas modalidades em que o suporte é de cerca de 300 a cerca de 800  $\mu\text{m}$ , as partículas (ou pelo menos cerca de 95 % das partículas) são menores que cerca de 250  $\mu\text{m}$ . Em algumas modalidades, o tamanho da maioria das partículas é de cerca de 50 a cerca de 200  $\mu\text{m}$ . Para evitar a geração de poeira no preparo do zilpaterol ou sal suportado, prefere-se evitar o uso de partículas de zilpaterol ou sal extremamente pequenas. Em algumas modalidades, por exemplo, a distribuição do tamanho de partícula do zilpaterol ou sal é de maneira tal que menos que cerca de 5 % das partículas de zilpaterol ou sal têm um tamanho de partícula menor que cerca de 15  $\mu\text{m}$ . Os métodos discutidos, por exemplo, na patente U.S. 5.731.028 (incorporados pela referência nesta patente) para preparar uma distribuição de tamanho específico de zilpaterol cristalino podem geralmente ser aplicados no preparo de cristais tendo as distribuições de tamanho descritas anteriormente.

Até o ponto em que a composição é incorporada no alimento, a mistura de alimento variará dependendo, por exemplo, do tipo (por exemplo, espécies e raça), idade, peso, atividade e condição do receptor pretendido.

Para bovino e suíno, vários alimentos são bem conhecidos na tecnologia e frequentemente compreendem cereais; açúcares; grãos; araquídicos, tournsole, e torta de prensa de soja; farinhas de origem animal, tal como farinha de peixe; aminoácidos; sais minerais; vitaminas; antioxidantes; etc.

5 No geral, a composição de zilpaterol ou sal pode ser incorporada em qualquer alimento que é disponível e usado pelo animal receptor pretendido.

Contempla-se que a composição de zilpaterol ou sal pode ser administrada por meio de vias não orais, tal como retalmente, por meio de inalação (por exemplo, por meio de uma névoa ou aerossol),  
10 transdermicamente (por exemplo, por meio de um adesivo transdérmico), ou parenteralmente (por exemplo, injeção subcutânea, injeção intravenosa, injeção intramuscular, dispositivo implantado, dispositivo parcialmente implantado etc.). Em algumas modalidades particulares, a composição é administrada por meio de um implante, tal como um implante subcutâneo.  
15 Para administração a animais bovinos ou suínos, por exemplo, a composição pode ser administrada na forma de um implante atrás do ouvido.

No geral, a composição de zilpaterol ou sal é administrada em uma forma de dosagem que fornece uma quantidade efetiva do zilpaterol ou sal. Isto é particularmente verdade onde o zilpaterol ou sal é o único  
20 ingrediente ativo na composição. Até o ponto em que o zilpaterol ou sal é administrado com um outro ingrediente ativo(s), a dosagem preferivelmente compreende uma quantidade do zilpaterol ou sal que, junto com a quantidade do outro ingrediente ativo(s), constitui uma quantidade efetiva. No contexto do zilpaterol ou sal, uma “quantidade efetiva” é uma quantidade suficiente  
25 para aumentar a taxa de ganho de peso, melhorar a eficiência de alimentação, e/ou aumentar a magreza da carcaça no receptor pretendido (tipicamente criação, aves domésticas, e/ou peixe).

Quando a composição é oralmente administrada, tipicamente prefere-se usar uma forma de dosagem diária. A dosagem diária total

preferida do zilpaterol ou sal é tipicamente maior que cerca de 0,01 mg/kg (isto é, miligrama de zilpaterol ou sal por quilograma de peso corporal), particularmente para animais bovinos e suínos. Em algumas tais modalidades, a dose diária é de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg, de cerca de 0,05 a cerca de 2 mg/kg, de cerca de 0,1 a cerca de 1, ou de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/kg. Para ilustrar, em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,15 mg/kg.

Em algumas modalidades onde o zilpaterol ou sal é administrado no alimento do animal receptor, a concentração do zilpaterol ou sal no alimento (em uma base de matéria seca de 90 %) é pelo menos cerca de 0,01 ppm (em peso). Para animais bovinos, a concentração de zilpaterol ou sal é preferivelmente não mais que cerca de 75 ppm (em peso). Em algumas modalidades, por exemplo, a concentração de zilpaterol ou sal é não mais que cerca de 38 ppm, de cerca de 0,5 a cerca de 20 ppm, de cerca de 3 a cerca de 8 ppm, ou de cerca de 3,7 a cerca de 7,5 ppm (em peso). Para animais suínos, a concentração de zilpaterol ou sal é preferivelmente não mais que cerca de 45 ppm (em peso). Em algumas tais modalidades, por exemplo, a concentração é não mais que cerca de 23 ppm, de cerca de 0,5 a cerca de 20 ppm, de cerca de 2 a cerca de 5 ppm, ou de cerca de 2,2 a cerca de 4,5 ppm (em peso).

Embora as dose diárias orais únicas sejam tipicamente preferidas, contempla-se que períodos menores ou maiores entre as doses possam ser usados, dependendo, por exemplo, do metabolismo do receptor do zilpaterol ou sal. Contempla-se que doses menores podem ser administradas duas ou mais vezes por dia para alcançar a dose diária total desejada. Tais doses múltiplas por dia podem, em alguns exemplos, ser usadas para aumentar a dose diária oral total, se desejado.

Quando administrada por meio de um implante subcutâneo, a dose diária total preferida do zilpaterol ou sal é tipicamente maior que cerca de 0,05 mg/kg (isto é, miligrama de zilpaterol ou sal por quilograma de peso

corporal), particularmente para animais bovinos e suínos. Em algumas tais modalidades, a dose diária é de cerca de 0,1 a cerca de 0,25 mg/kg.

Se a composição de zilpaterol ou sal for administrada parenteralmente por meio de uma injeção, a concentração do zilpaterol ou sal na forma de dosagem preferivelmente é suficiente para fornecer a quantidade terapêuticamente efetiva desejada do zilpaterol ou sal em um volume que é aceitável para administração parenteral. Como com alimentação oral, uma forma de dosagem de injeção pode ser administrada uma vez por dia, embora contemple-se que períodos menores ou maiores entre as doses também podem ser usados.

Fatores que afetam o regime de dosagem preferido podem incluir, por exemplo, o tipo (por exemplo, espécies e raça), idade, tamanho, sexo, dieta, atividade e condição do receptor pretendido; do tipo de administração usado (por exemplo, oral por meio de alimento, oral por meio de água de beber, implante subcutâneo, outra via parenteral, etc.); considerações farmacológicas, tais como atividade, eficácia, farmacocinética e perfis toxicológicos da composição particular administrada; e se o zilpaterol ou sal é administrado como parte de uma combinação de ingredientes ativos. Assim, a quantidade preferida do zilpaterol ou sal pode variar e, desta forma, pode desviar das dosagens típicas apresentadas anteriormente. A determinação de tais ajustes de dosagem é geralmente feita pelos versados na tecnologia usando meios convencionais.

Contempla-se que a composição de zilpaterol ou sal pode ser administrada ao receptor pretendido de uma só vez. No geral, entretanto, a composição é administrada com o tempo. Em algumas modalidades onde o receptor animal é um criação animal, por exemplo, o zilpaterol ou sal é administrado diariamente por pelo menos cerca de 2 dias, mais tipicamente diariamente por de cerca de 10 a cerca de 60 dias, e ainda mais tipicamente diariamente por de cerca de 20 a cerca de 40 dias. Em algumas modalidades

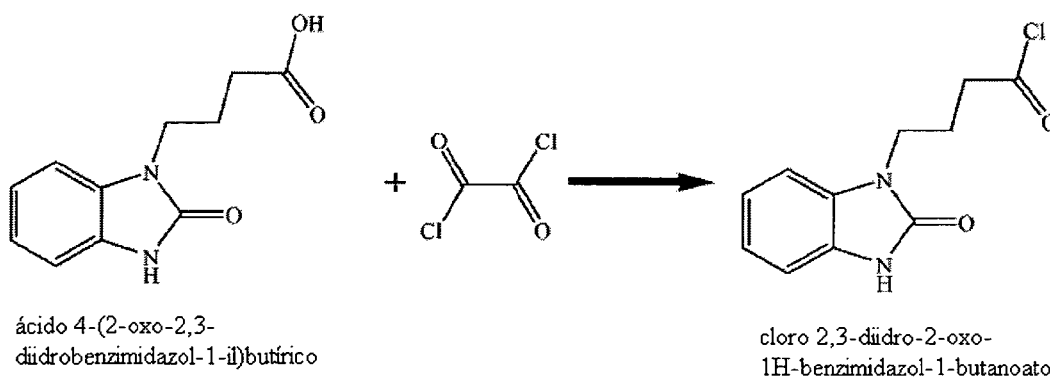
particulares, a composição é administrada diariamente por de cerca dos últimos 10 a cerca dos últimos 60 dias do período de acabamento, ou de cerca dos últimos 20 a cerca dos últimos 40 dias do período de acabamento. O termo “período de acabamento” refere-se ao estágio final do período de crescimento para um animal. Durante este período, animais de criação são tipicamente confinados em uma fazenda de confinamento de criação. Em algumas modalidades onde a criação animal é um animal bovino, este período dura de cerca de 90 a cerca de 225 dias e depende, por exemplo, do peso corporal de partida do animal. Tipicamente há um período de retirada depois do período de acabamento em que nenhum zilpaterol ou sal deste é administrado. O tamanho deste período de retirada pode depender, por exemplo, do tipo (por exemplo, espécies e raça), idade, peso, atividade e condição do animal receptor, bem como a concentração de resíduo máxima aceitável na carne do animal.

## 15 EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são meramente ilustrativos das modalidades da invenção, e não limitantes do restante desta descrição de nenhuma maneira.

### 20 Exemplo 1. Preparação de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a- diazabeno [cd] azuleno-1,6-diona

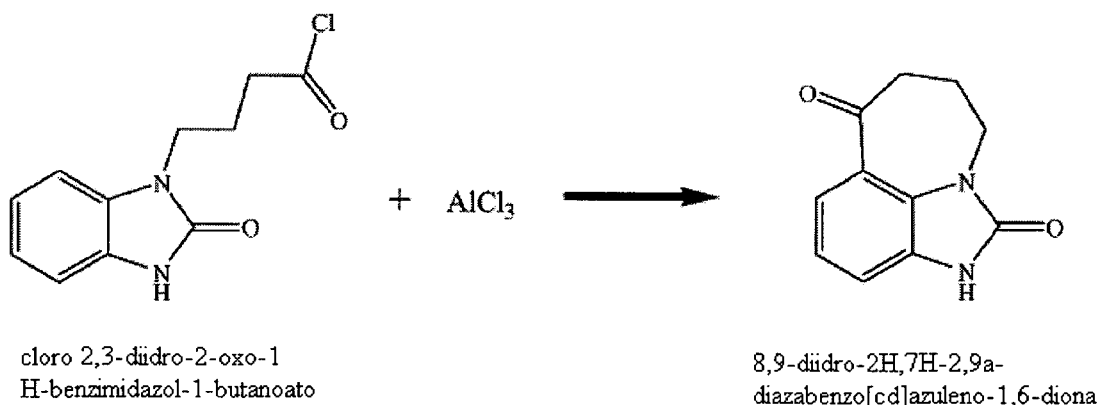
#### Parte A. Preparação de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1- butanoato.



Ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (50 g; 0,227 mol), N,N- dimetilformamida (1,84 g; 0,025 mol; 0,11 eq), e

diclorometano (480 g; 5,652 mol; 24,89 eq) foram carregados em um reator de tanque agitado. Cloreto de oxalila (31,12 g; 0,245 mol; 1,08 eq) foi então dosado a 10-20 °C por um período de 1-hora em agitação. A mistura resultante foi então movimentada a 10-20 °C por mais uma hora. As etapas anteriores foram conduzidas em uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

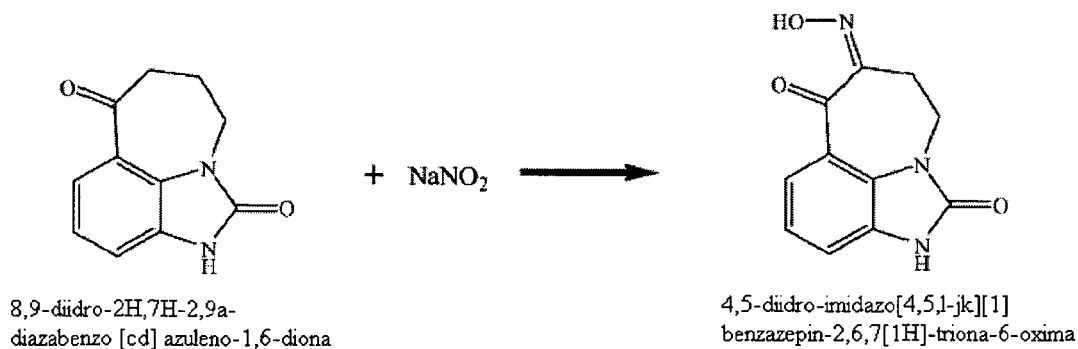
Parte B. Preparação de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenz[cd] azuleno-1,6-diona.



A mistura de reação do produto da parte A foi adicionada a uma lama de cloreto de alumínio (100 g; 0,75 mol, 3,3 eq) em diclorometano (320 g; 3,768 mol; 16,59 eq) por 2-5 horas a 60 °C e uma pressão de 2,7 bar (absoluta) em um reator de tanque agitado que permitiu que o gás HCl escapasse através do orifício de sobrepressão. A lama resultante foi movimentada por mais uma hora nesta temperatura, e então resfriada para 12 °C. Em um reator de tanque agitado separado, água (800 g; 44,407 mol; 195,59 eq.) e HCl 32,5 % aquoso (118 g; 1,052 mol HCl; 4,63 eq. HCl) foram misturados. Esta mistura foi resfriada para 0 °C, e o gás no topo foi evacuado a 300 mbar (absoluta). A lama do primeiro reator foi então adicionada em porções ao segundo reator, enquanto que a temperatura aumentou para 10-15 °C na destilação de diclorometano. O primeiro reator foi rinsado com diclorometano adicional (25 g; 0,294 mol; 1,3 eq), que foi então adicionado ao segundo reator. Destilação do diclorometano foi então completa em 300 mbar a pressão atmosférica (absoluta) e 12-40 °C. A suspensão resultante foi

resfriada para 0 °C. O sólido foi filtrado e lavado 4 vezes com água (291,25 g cada vez; 64,668 mol total; 284,83 eq. total) e uma vez com isopropanol (80 g; 1,331 mol; 1,331 eq) a 0 °C. Todas as etapas anteriores foram conduzidas em uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

5 Exemplo 2. Preparação de 4,5-diidro-imidazo [4,5,1- j k] [ 1 ] benzazepin-2,6,7 [IH] -triona-6-oxima.

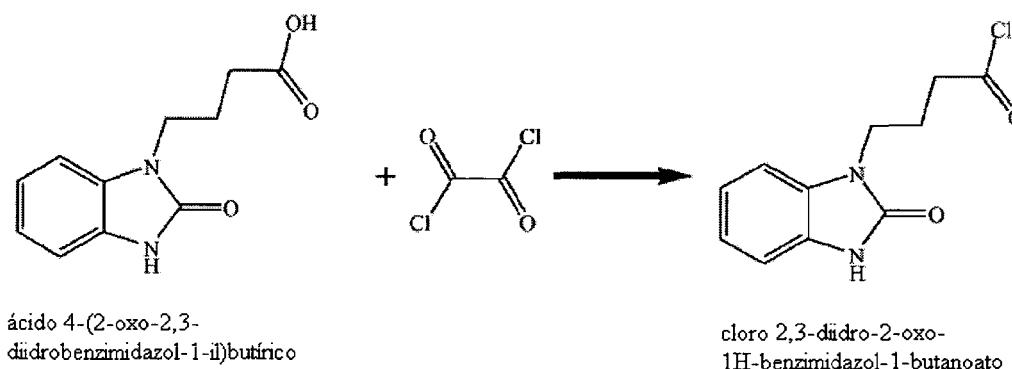


8,9-Diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzoc[cd]azuleno-1,6-diona (50 g; 92,4 % de pureza; 0,228 mol) preparada de acordo com o procedimento do exemplo 1 foi seco e misturado com isopropanol (7,23 g; 0,12 mol; 0,53 eq) e água (3,01 g; 0,167 mol; 0,73 eq) (em experimentos alternativos e na produção, 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzoc[cd]azuleno-1,6-diona preparado de acordo com o procedimento do exemplo 1 foi em vez disto usado como material úmido de centrífuga sem a adição de água e isopropanol). O 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzoc[cd]azuleno-1,6-diona úmido resultante foi combinado com nitrito de sódio (19,05 g a 99,3 % de pureza; 0,274 mol; 1,2 eq) e N,N-dimetilformamida (800 g; 10,945 mol; 47,9 eq) em um reator de tanque agitado. A mistura foi aquecida a 50 °C, e então 32 % de HCl (41,65 g; 0,366 mol HCl; 1,6 eq HCl) foi adicionado por um período de 30 minutos. No final da adição de HCl (isto é, depois que mais de 1 eq de HCl foi adicionado), a temperatura rapidamente aumentou para 60-70 °C. Depois que todo HCl foi adicionado, a mistura foi movimentada a 60 °C por mais 30 minutos. A mistura então foi resfriada para 35 °C por um período de 2 horas. Em seguida, água (224,71 g; 12,473 mol; 54,6 eq) foi adicionada

por um período de 2 horas. A mistura resultante foi então resfriada para 0 °C por um período de 2 horas, e mantida naquela temperatura por 2 horas. Posteriormente, o produto, 5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima sólido foi removido por filtração e lavado 4 vezes com água (70,1 mL cada vez; 15,566 mol total; 68,13 eq total) e uma vez com acetona (115,9 g; 99,9 % de pureza; 1,994 mol; 8,73 eq). Todas as etapas anteriores foram conduzidas em uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

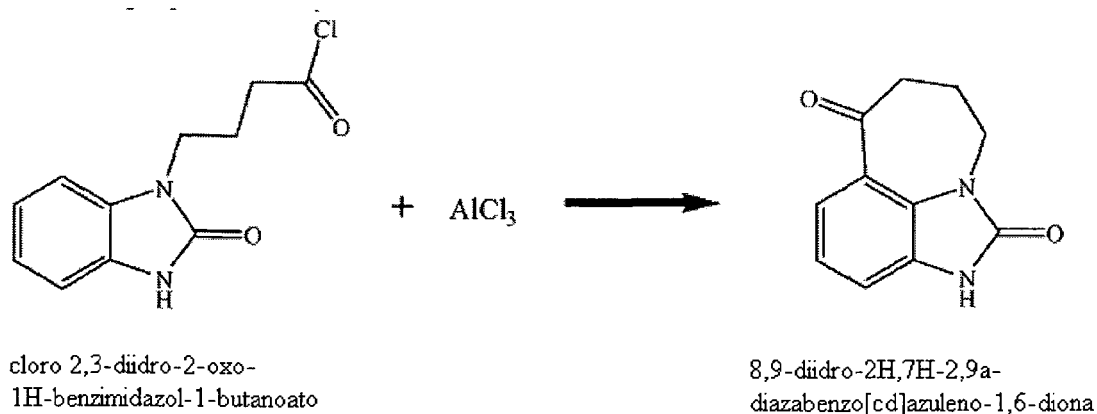
Exemplo 3. Preparação em grande escala de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenz[cd]azuleno-1,6-diona

10 Parte A. Preparação de cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato.



Diclorometano (3772 L) e então ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (525 kg; 2,4 kmol) foram carregados em um reator de tanque agitado, seguido por N5N- dimetilformamida (21 L). A mistura resultante foi resfriada para 10 °C. Posteriormente, cloreto de oxalila (326,8 kg) foi dosado a 10-15 °C durante 2-3 horas, mantendo a agitação. A mistura resultante foi então movimentada a 15-20 °C por mais 1-3 horas. Todas as etapas anteriores foram conduzidas em uma atmosfera de N<sub>2</sub>. A conversão foi checada pelo controle no processo (“IPC”).

20 Parte B. Preparação de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenz[cd]azuleno-1,6-diona.



Cloreto de alumínio (1050 kg) e dicloro metano (2403 L) a 10-20 °C foram carregados em um reator de tanque agitado, seguido por mais diclorometano (112 L) a 10-20 °C para rinsar o reator. O reator foi então pressurizado com  $\text{N}_2$  a 2,7 bar (absoluta), e aquecido a 58-60 °C. Em seguida,

5 a mistura do produto da Parte A foi adicionada durante 2-5 horas. A lama resultante foi movimentada por mais 1-2 horas, e então resfriada para 10-20 °C. Posteriormente, a pressão foi liberada. Em um segundo reator de tanque agitado a 5 °C, água (3675 L) foi carregada, seguido por HCl 33 % aquoso (452 L). Esta mistura foi resfriada para 0 °C, e o gás no topo foi evacuado a

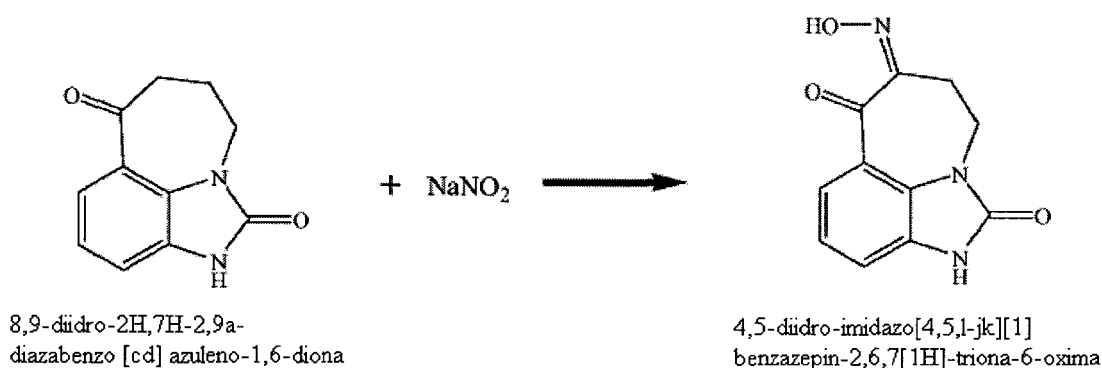
10 270-470 mbar (absoluta). Cerca de metade do teor do primeiro reator foi adicionada ao segundo reator a 5-20 °C. A mistura foi mantida a 10-30 °C por mais 30-90 minutos. Em paralelo e depois da transferência, destilação de diclorometano ocorreu. A linha entre os dois reatores foi rinsada com diclorometano (150 mL). A rinsagem resultante e os conteúdos no segundo

15 reator foram transferidos para um terceiro reator de tanque agitado. A linha de transferência entre segundo e terceiro reatores foi rinsada com água (200 L). Esta rinsagem também foi carregada no terceiro reator. Água (3675 L) a 5 °C e 33 % de HCl (452 L) foram então adicionados ao segundo reator. A mistura resultante foi resfriada para 0 °C, e a pressão no topo foi ajustada entre 270-

20 470 mbar (absoluta). A segunda metade do conteúdo do primeiro reator foi então adicionada ao segundo reator a 5-20 °C. Esta mistura foi mantida a 10-30 °C por mais 30-90 minutos. Em paralelo e depois da transferência,

destilação de diclorometano ocorreu. A linha entre o primeiro e segundo reatores foi rinsada com diclorometano (150 mL). A rinsagem resultante e os conteúdos no segundo reator foram transferidos para o terceiro reator. A linha de transferência entre o segundo e terceiro reatores foi então rinsada com água (200 L). Esta rinsagem foi carregada no terceiro reator. No terceiro reator, o diclorometano foi ainda destilado a 30-40 °C em pressão atmosférica. Quando a destilação foi completa, a suspensão foi resfriada para 0-5 °C, e então centrifugada em duas partes. Cada uma das tortas resultantes foi lavada quatro vezes com água (390 L para cada lavagem) e uma vez com isopropanol (508 L) a 0-5 °C. Todas as etapas anteriores foram conduzidas em uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

Exemplo 4. Preparação em grande escala de 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1] benzazepin-2,6,7 [1H] -triona-6-oxima.

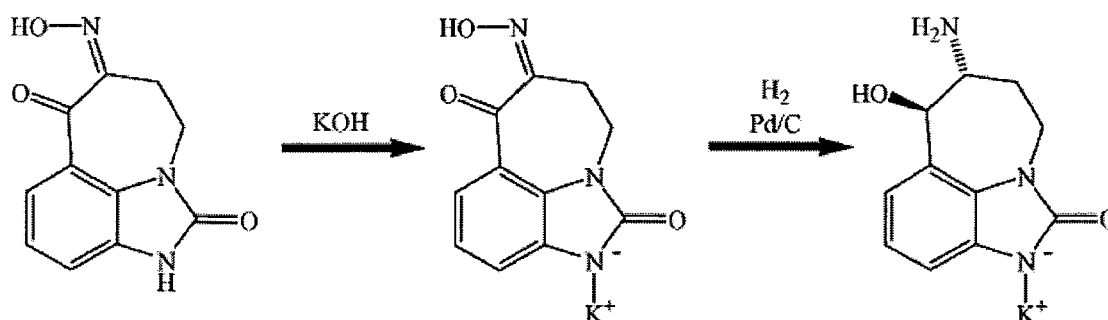


A 20 °C, N,N-dimetilformamida (7068 L) foi carregada em um reator de tanque agitado, seguido por 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdazuleno-1,6-diona (450 kg de material úmido total, aproximadamente 405 kg puro) preparado de acordo com o procedimento do exemplo 3. O funil de adição foi rinsado com N,N-dimetilformamida (105 L), e a rinsagem foi carregada no reator. A mistura resultante foi aquecida a 45 °C até que todo o 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdazuleno-1,6-diona estivesse em solução. IPC foi usado para checar a quantidade de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdazuleno-1,6-diona puro na mistura e, de que

medição (junto com a massa de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdiazuleno-1,6-diona e N,N-dimetilformamida úmido), a quantidade exata de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdiazuleno-1,6-diona foi calculada que, por sua vez, foi usada para calcular as quantidades de N,N-dimetilformamida (17,3 kg/kg), nitrito de sódio (0,412 kg/kg) e HCl 33 % (0,873 kg/kg). Para a duração do IPC, a mistura foi resfriada para 20 °C. Em seguida, nitrito de sódio (167 kg, com base em 405 kg de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdiazuleno-1,6-diona) foi adicionado. O funil de adição foi rinsado com N,N-dimetilformamida (105 L), e a rinsagem foi carregada no reator. A temperatura foi então aumentada para 45 °C. Subsequentemente, mais N,N-dimetilformamida foi carregada na quantidade calculada anteriormente (97 L, com base em um total de 7375 L de DMF para 405 kg de 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenzocdiazuleno-1,6-diona). Em seguida, a mistura resultante foi aquecida para 48 °C, e então 33 % de HCl (353 kg, com base no tamanho do lote) foi adicionado por 1 hora, fazendo com que a temperatura aumente para 60-65 °C no final da adição. A mistura foi então movimentada a 60 °C por mais 30 minutos. Em seguida, a mistura foi resfriada para 45 °C durante 1-2 horas. A mistura resultante foi transferida em um segundo reator. O primeiro reator foi subsequentemente rinsado com N,N-dimetilformamida (105 L), e a rinsagem foi carregada no segundo reator. Água (2000 L) foi então adicionada por um período de 2 horas a 38 °C. A mistura resultante foi resfriada para 0 °C durante 2-3 horas, e então movimentada nesta temperatura por mais 2-8 horas. Posteriormente, a mistura foi centrifugada a 0 °C, e a torta resultante foi lavada três vezes com água (810 L cada vez), lavada com acetona (1010 L), e seca a 65 °C em vácuo. Todas as etapas, exceto para o IPC, foram conduzidas em uma atmosfera de N<sub>2</sub>.

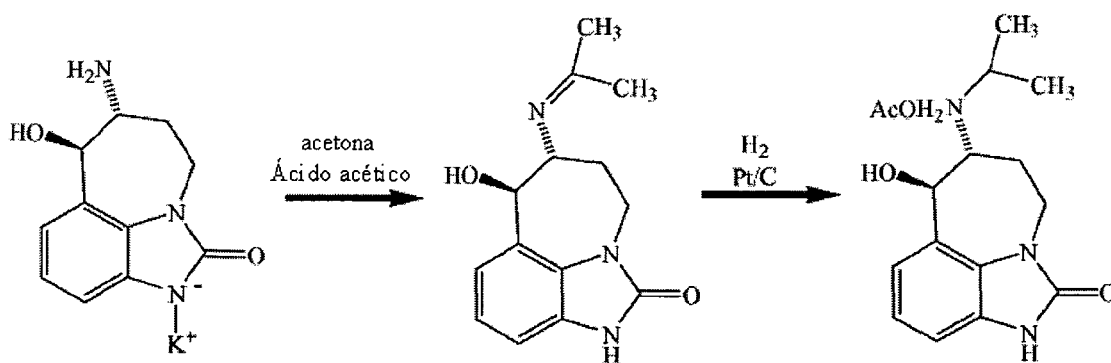
#### Exemplo 5. Preparação de zilpaterol.

##### Parte A. Formação de sal de potássio de aminoálcool de cetooxima.



Um reator de tanque agitado foi purgado 3 vezes com N<sub>2</sub> entre alta pressão (3 bar, absoluta) e baixa pressão (1 bar, absoluta) por 10 minutos cada. Então, uma pressão de 0,9 bar (absoluta) foi estabelecida. Água (790 kg) foi então carregada no reator, seguido por 4,5-diidro-imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima (255 kg) preparado de acordo com Exemplo 4. Os conteúdos do reator foram então aquecidos a 40 °C. Em seguida, 45 % de KOH (214 kg) foi continuamente carregado no reator, fazendo com que 4,5-diidro- imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2,6,7[1H]-triona-6-oxima formasse o sal de potássio correspondente que, por sua vez, dissolveu (isto pode ser visualmente verificado). O reator foi então carregado com carvão ativo (13 kg). A mistura resultante foi então movimentada por 30 minutos a 40 °C. A mistura resultante foi filtrada através de um laço de filtro por uma hora para remover o carvão ativo. A mistura foi então resfriada para 15 °C. Um catalisador de paládio em carbono 5 % (25,5 kg, Johnson-Matthey) foi então carregado no reator. O reator foi então rinsado com água (50 kg). A mistura resultante no reator foi movimentada por 2- 6 horas a 40 °C e uma pressão de H<sub>2</sub> de 5-10 bar (absoluta). Posteriormente, o reator foi aberto por 30 minutos, e a reação foi analisada usando HPLC. Os conteúdos foram então filtrados em um laço de filtro por 90 minutos. A torta do filtro foi lavada com água (50 L), e removida para recuperar a platina. A solução filtrada foi analisada por meio de HPLC para confirmar a completa conversão e então usada na etapa seguinte.

#### Parte B. Formação de zolpidem-HO Ac.



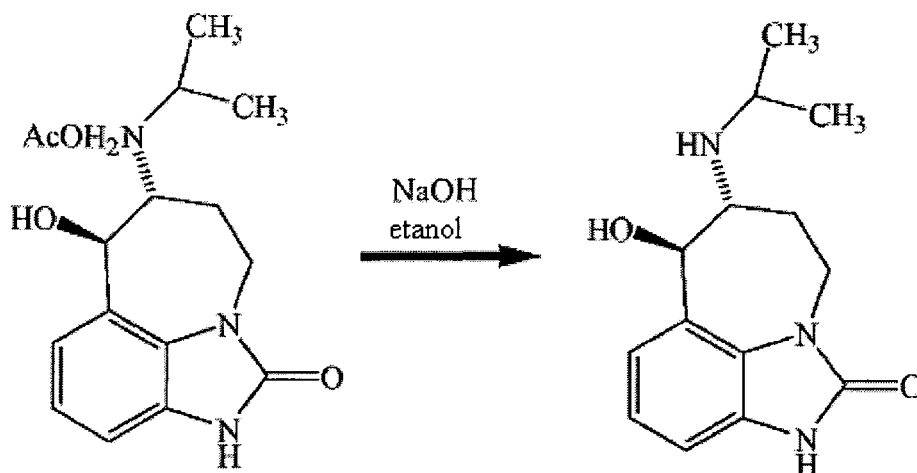
A solução da Parte A foi resfriada para 30 °C. Acetona (625 L) foi então carregada no reator. Ácido acético foi adicionado para ajustar o pH para 7,5 (um pH de cerca de 7 a cerca de 8 é preferido). A mistura resultante foi então resfriada para 15 °C. Em seguida, um catalisador de platina em

5 carbono 5 % (21,3 kg, Degussa) foi carregado no reator, seguido por água (50 kg) para rinsar o reator. O topo foi purgado 3 vezes com  $\text{H}_2$  entre uma alta pressão de 5 bar (absoluta) e uma baixa pressão de 1 bar (absoluta) por 15 minutos cada. Então, uma pressão de hidrogênio de 9,0 bar (absoluta, para hidrogenação) foi estabelecida. A mistura foi aquecida a 70 °C por 1 hora

10 mantendo ao mesmo tempo movimentada e então mantida nesta temperatura por mais uma hora, mantendo ao mesmo tempo movimentada. O reator foi então aberto e o tipo foi purgado com  $\text{N}_2$ . A reação foi analisada usando HPLC. Ácido acético (8 kg) foi então carregado no reator, e a mistura resultante foi resfriada para 30 °C. Mais ácido acético foi adicionado para

15 ajustar o pH para 6,8. A mistura foi então transferida através de um laço de filtro por 1 hora, mantendo ao mesmo tempo a 30 °C. A torta resultante foi lavada com ácido acético aquoso 7 % (75 L). A solução filtrada foi transferida para um outro reator de tanque agitado para ser usada na etapa seguinte.

#### Parte C. Formação de base livre de zilpaterol



O reator de tanque agitado contendo o produto da Parte B foi purgado 3 vezes com N<sub>2</sub> entre alta pressão (2 bar, absoluta) e baixa pressão (1 bar, absoluta) por 10 minutos cada. Então, uma pressão de 0,9 bar (absoluta) foi estabelecida. Em seguida, a mistura foi concentrada por destilação a 30-70  
5 % . A mistura concentrada foi resfriada para 65 °C. Etanol (331 L) foi carregado no reator, e a mistura resultante foi resfriada para 50 °C. O pH foi ajustado para 10 usando 25 % de NaOH. Isto fez com que a base livre de zilpaterol precipitasse. A temperatura foi abaixada para 0 °C para facilitar a precipitação e mantida nesta temperatura por mais uma hora. Os sólidos  
10 foram filtrados e lavados com água (700 L).

#### Exemplo 6. Síntese de um sal de HCl de zilpaterol.

A base livre de zilpaterol é dissolvida em etanol. Subsequentemente, acetato de etila saturado com HCl é adicionado. A mistura resultante é filtrada a vácuo para obter um produto bruto contendo o sal de  
15 HCl do zilpaterol. O produto bruto é dissolvido em metanol quente. Acetato de etila é então adicionado e a mistura é filtrada para obter o produto de sal de HCl final.

#### Exemplo 7. Primeira ilustração de uma forma de dosagem adequada contemplada.

20 Um comprimido é preparado contendo 2,5 ou 5 mg do sal de HCl do e Exemplo 6 e suficiente excipiente de lactose, amido de trigo, amido

tratado, amido de arroz, talco e estearato de magnésio para um peso final de 100 mg.

Exemplo 8. Segunda ilustração de uma forma de dosagem adequada contemplada.

5 Grânulos são preparados contendo 12,5 ou 25 do sal de HCl do exemplo 6 em cada dose diária de grânulos.

Exemplo 9. Terceira ilustração de uma forma de dosagem adequada contemplada.

10 O sal de HCl do exemplo 6 é cristalizado usando a metodologia discutida na patente U.S. 5.731.028 para preparar trans zilpaterol racêmico cristalino. Menos que 5 % dos cristais têm um tamanho menor que 15  $\mu\text{m}$ , e pelo menos 95 % dos cristais têm um tamanho menor que 250  $\mu\text{m}$ . Uma pré-mistura do sal de HCl cristalino segurado a um suporte de sabugo de milho de 300-800  $\mu\text{m}$  é então obtida usando a metodologia discutida na  
15 patente europeia 0197188 (incorporada pela referência nesta patente). A concentração do sal de HCl na pré-mistura é 3 % (em peso).

20 As palavras “compreende,” “que compreende,” e “compreendendo” nesta patente (incluindo nas reivindicações) devem ser interpretadas inclusivamente em vez de exclusivamente. Esta interpretação se destina à mesma interpretação dada a estas palavras na lei de patente dos Estados Unidos.

As palavras “processo” e “método” são usadas indiferentemente nesta patente.

25 Todas as referências citadas nesta patente estão incorporadas pela referência nesta patente.

A descrição detalhada anteriormente das modalidades preferidas se destina somente a familiarizar os outros versados na tecnologia com a invenção, seus princípios e sua aplicação prática, de maneira tal que outros versados na tecnologia possam adaptar e aplicar a invenção nas suas

inúmeras formas, a medida que podem ser mais bem ajustada às necessidades de um uso particular. Esta invenção, desta forma, não é limitada às modalidades anteriores e pode ser de modo variado modificada.

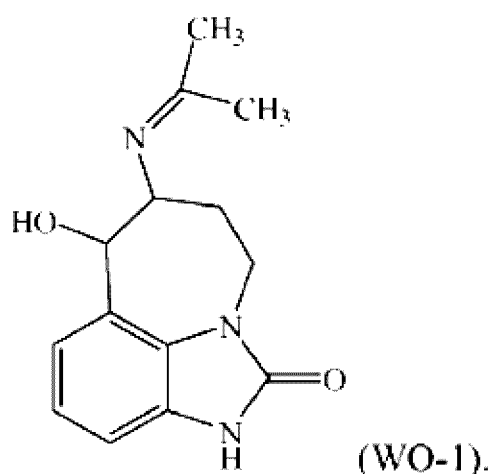
## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar um composto sendo zilpaterol ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que o processo compreende:

preparar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) por um processo compreendendo reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com pelo menos um agente de cloração selecionado do grupo que consiste em cloreto de oxalila, fosgene, e trifosgene.

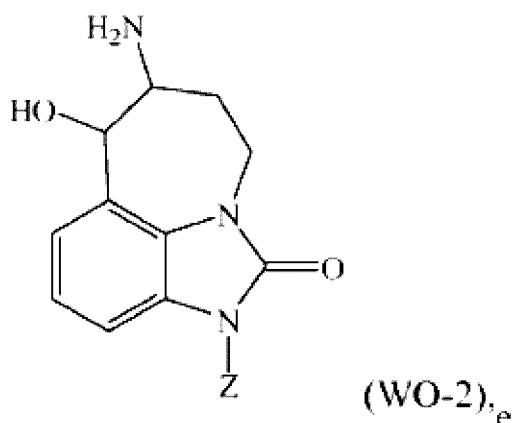
2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

o processo adicionalmente compreende reagir um composto isopropilidenoamino (ou um sal deste) com  $H_2$  na presença de um catalisador de hidrogenação, e o composto isopropilidenoamino corresponde, em estrutura, à fórmula (WO-1):



3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

pelo menos uma porção do composto isopropilidenoamino que reagiu com  $H_2$  é preparada por um processo compreendendo combinar um sal de aminoálcool com acetona e ácido acético, o sal de aminoálcool corresponde, em estrutura, à fórmula (WO-2):



Z é um cátion.

4. Processo para preparar um composto sendo cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que o processo compreende reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com pelo menos um agente de cloração selecionado do grupo que consiste em cloreto de oxalila, fosgene, e trifosgene.

5. Processo para preparar um composto sendo 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabenz[cd]azuleno-1,6-diona ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que o processo compreende:

preparar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) por um processo compreendendo reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com pelo menos um agente de cloração selecionado do grupo que consiste em cloreto de oxalila, fosgene, e trifosgene; e

reagir cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) com um ácido de Lewis.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o ácido de Lewis compreende  $AlCl_3$ .

7. Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o processo compreende:

preparar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato

(ou um sal deste) por um processo compreendendo reagir ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) com cloreto de oxalila;

preparar uma mistura do produto compreendendo 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona (ou um sal deste) por um processo compreendendo:

combinar cloro 2,3-diidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butanoato (ou um sal deste) com  $\text{AlCl}_3$ , e

combinar a mistura resultante com um ácido;

separar 8,9-diidro-2H,7H-2,9a-diazabeno[cd]azuleno-1,6-diona da mistura do produto; e

separar  $\text{Al}(\text{OH})_3$  de pelo menos uma porção da mistura do produto remanescente por um processo compreendendo combinar pelo menos uma porção da mistura do produto remanescente com uma base.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, caracterizado pelo fato de que ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) reage com o agente de cloração na presença de diclorometano.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, caracterizado pelo fato de que ácido 4-(2-oxo-2,3-diidrobenzimidazol-1-il)butírico (ou um sal deste) reage com o agente de cloração na presença de uma quantidade catalítica de dimetilformamida.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, caracterizado pelo fato de que o agente de cloração compreende cloreto de oxalila.