



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2435398 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 205/43 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)

Patentstyret

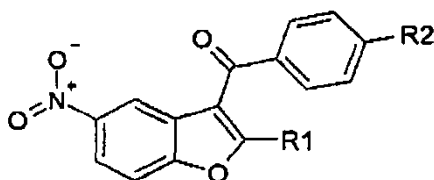
(21)	Oversettelse publisert	2014.06.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.01.22
(86)	Europeisk søknadsnr	10724024.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.05.26
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.04.04
(30)	Prioritet	2009.05.27, EP, 09290395 2009.09.22, US, 244550 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	KRETZSCHMAR, Gerhard, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland KRAFT, Volker, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland OLPP, Thomas, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland ROSSEN, Kai, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av benzofuraner
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-03/040120 WO-A-2009/044143 MAJDIK ET AL: "Cyclization of hydroxybenzyl phenyl ketones in benzofuran derivatives /// Studiul reactiei de ciclizare a orto-hidroxibenzilfenilcetonelor in benzofuran derivati" REVISTA DE CHIMIE, BUCHAREST, RO, vol. 36, no. 8, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 760-761, XP009124131 ISSN: 0034-7752 ROGER ADAMS ET AL: "Quinone Imides. XXXIX. Adducts of Quinone Monoimides and Conversion of Active Methylene Adducts to Benzofurans" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 78, no. 3, 1956, pages 658-663, XP002550683

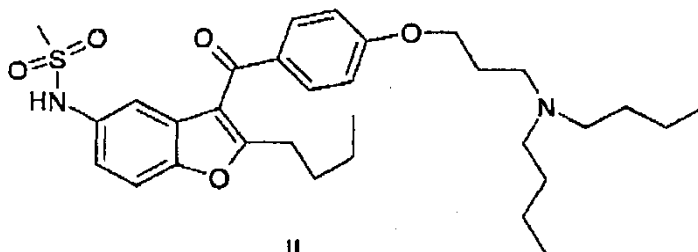
Beskrivelse

[0001] Det tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av 2-akyl-3-aroyl-5-nitrobenzofuraner ved acylering av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-aryl-etanoner og påfølgende behandling av esterne med kombinasjoner av baser og protosyrer eller Lewis-syrer. Denne fremgangsmåten kan anvendes for fremstilling av dronedaron. Videre tilveiebringes nye intermediater for fremstillingen av dronedaron.

[0002] Den foreliggende oppfinnelse gjelder en kjemisk fremgangsmåte for fremstilling av 2-alkyl-3-aroyl-5-nitrobenzofuraner med formel I og anvendelsen av dem som intermediater i fremstillingen av medikamenter. For eksempel er 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran med formel I hvori R1 er n-butyl og R2 er OMe (= forbindelse med formel Ia) et viktig intermediat for fremstilling av N-(2-n-butyl-3-{4-[3-(dibutylamino)-propoksy]-benzoyl}-benzofuran-5-yl)-metansulfonamid med formel II (dronedaron)

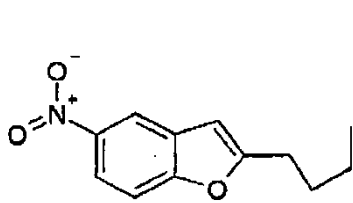


I

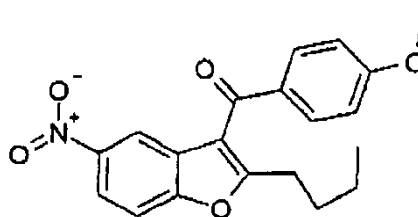


II

[0003] Dronedaron er et medikament for behandling av arytmi (US5223510), og flere fremgangsmåter er beskrevet innen teknikkens stand for fremstillingen derav. Disse fremgangsmåtene omfatter trinnvise fremgangsmåter via en rekke intermediater, hvor to eksempler er 2-n-butyl-5-nitrobenzofuran med formel III og 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran med formel Ia.



III



Ia

[0004] Intermediatet med formel III fremstilles ved flertrinns-prosesser fra 4-nitro-fenol som beskrevet i US5223510 og H.R. Horton og D.E. Koshland, J. Methods in Enzymology, bind 11, 556, (1967) eller fra salisylaldehyd som beskrevet i WO0128974 og WO0129019.

[0005] Intermediatet med formel Ia fremstilles konvensjonelt fra intermediatet med formel III ved Friedel-Crafts-benzoylering med anisoylklorid og tungmetall-Lewis-syrer, som tinntriklorid eller jern(III)klorid som katalysatorer i halogenerte eller ikke-halogenerte løsemidler, som beskrevet i WO2007140989 og andre referanser som beskrives i denne.

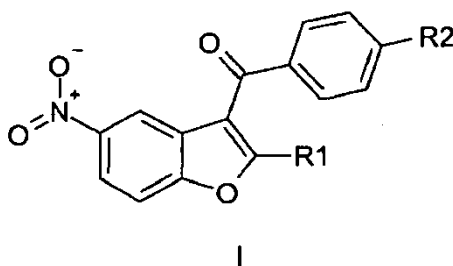
[0006] WO 03/040120 A beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av dronedaron og for syntese av benzofuran-intermediater som er anvendbare for fremstilling av dronedaron. Den beskrevne fremgangsmåten bygger på en intramolekylær ringlukningsreaksjon mellom et fenoksy-anion og et sekundært bromid.

[0007] WO 2009/044143 A beskriver en fremgangsmåte for syntese av benzofuran-intermediater som er anvendbare for fremstilling av dronedaron. Det viktigste trinnet omfatter et fenoksyimino-intermediat.

[0008] Det er et formål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en ny fremgangsmåte for fremstilling av 2-alkyl-3-aryl-5-nitrobenzofuraner med formel I med utgangspunkt i enten kommersielt tilgjengelige materialer eller forbindelser som allerede er beskrevet i litteraturen, som selv lett kan fremstilles fra kommersielt tilgjengelige materialer ved anvendelse av enkle og miljømessig forenligte reagenser og løsemidler, for oppnåelse av et høyt totalt utbytte og god renhet av produktene.

[0009] Formålet ovenfor oppnås i samsvar med den foreliggende oppfinnelse - som i et aspekt tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av et intermediat som fører frem til dronedaron - med utgangspunkt i kommersielt tilgjengelige forbindelser som 4-metoksyacetofenon, 2-benzylloksyacetofenon, 4-kloracetofenon, 4-bromacetofenon, 4-fluoracetofenon, 4-klornitrofenol og valeriansyreklorid (pentanoylklorid).

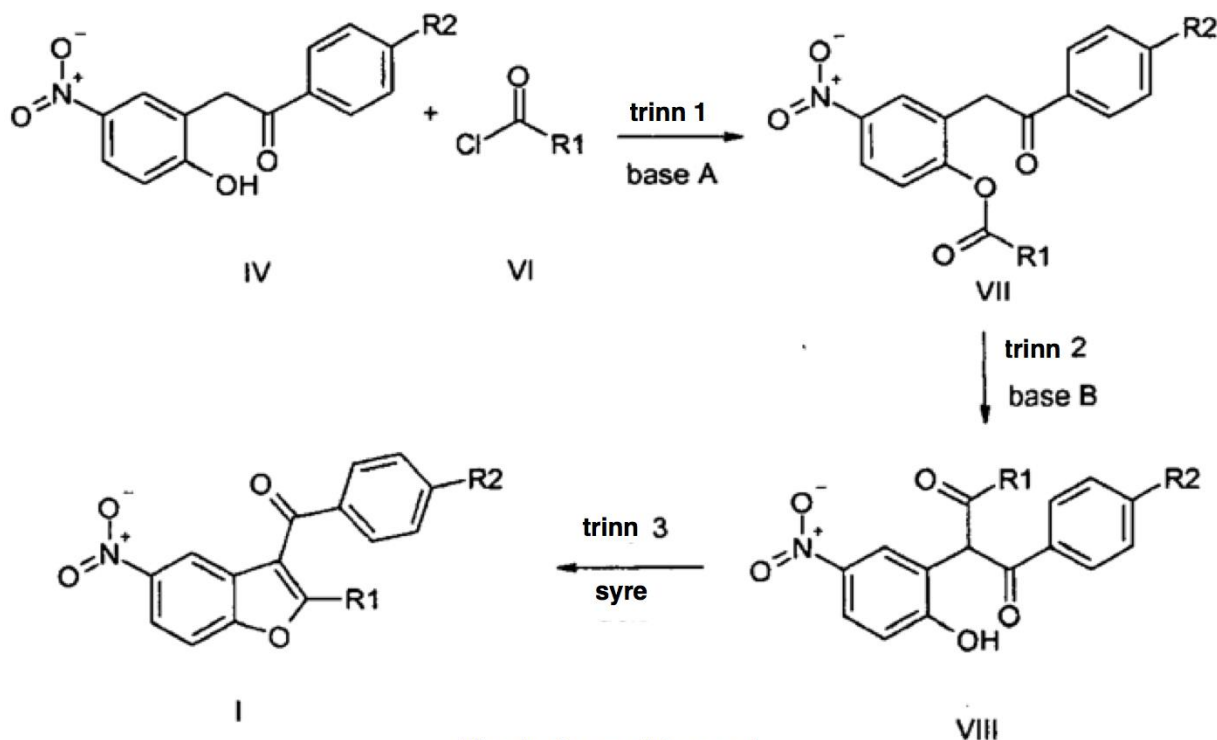
[0010] Et aspekt av den foreliggende oppfinnelse gjelder således en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I



ifølge fremgangsmåte 1, hvori

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

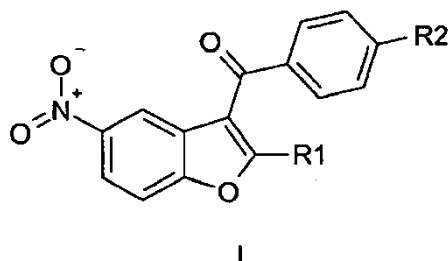
R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ og salter derav, som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 1,



- 5 a) acylering av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-aryletanon med formel IV med syre-
kloridet med formel VI i nærvær av en base A for erholdelse av den nye esteren med
formel VII (trinn 1),
 - b) behandling av esteren med formel VII med en base B for erholdelse av 1,3-diketonet
med formel VIII (trinn 2),
 - 10 c) oppvarming av 1,3-diketonet med formel VIII i en syre for erholdelse av forbin-
delsen med formel I (trinn 3),
- hvori i forbindelsene med formel IV, VI, VII og VIII R1 og R2 begge er som definert i
formel I.
- [0011]** I en utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 1,
15 hvori R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, for eksem-
pel alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer, fortrinnsvis n-butyl, og R2 er metoksy,
F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (dibutylaminopropoksy), fortrinns-
vis metoksy, Cl eller dibutylaminopropoksy.
- [0012]** I en foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge frem-
gangsmåte 1, hvor R1 er n-butyl og R2 er metoksy.
- [0013]** I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge
20 fremgangsmåte 1, hvori R1 er n-butyl og R2 er Cl.

[0014] I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 1, hvori R1 er n-butyl og R2 er dibutylaminopropoksy.

[0015] Den foreliggende oppfinnelse gjelder også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I



5

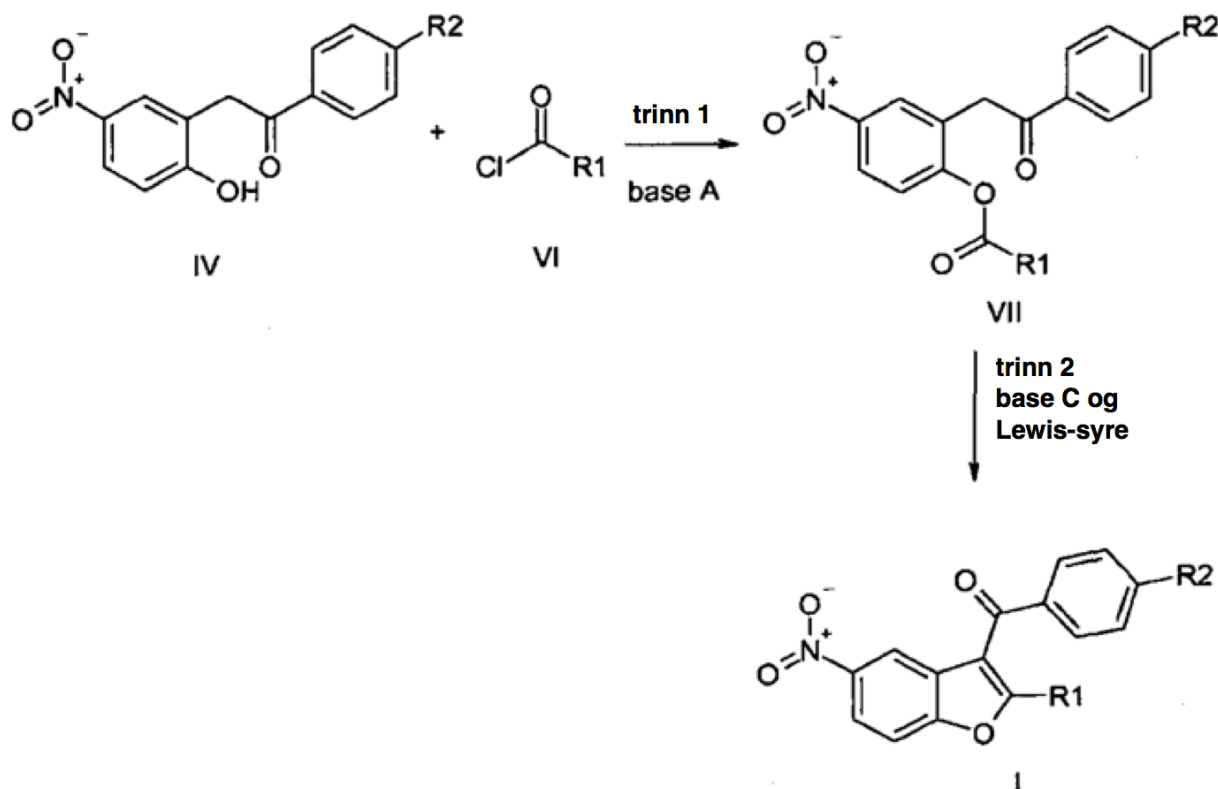
ifølge fremgangsmåte 2, hvori

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,

10 og salter derav,

som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 2,



Reaksjonsskjema 2

a) acylering av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-aryletanon med formel IV med syre-
 15 kloridet med formel VI i nærvær av en base A for erholdelse av den nye esteren med formel VII (trinn 1),

b) transformasjon av esteren med formel VII til forbindelsen med formel I ved anvendelse av en base C i kombinasjon med en Lewis-syre (trinn 2),
hvor i forbindelsene med formel IV, VI og VII R1 og R2 begge er som definert i formel I.

[0016] I en utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 2, hvor i R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, for eksempel alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer, fortrinnsvis n-butyl, og R2 er metoksy, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (dibutylaminopropoksy), fortrinnsvis metoksy, Cl eller dibutylaminopropoksy.

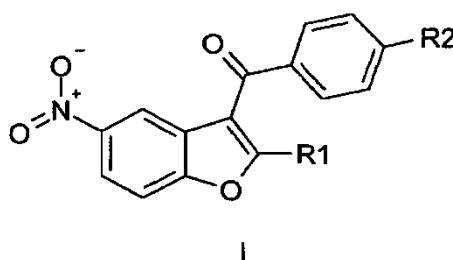
[0017] I en foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 2, hvor i R1 er n-butyl og R2 er metoksy.

[0018] I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 2, hvor i R1 er n-butyl og R2 er Cl.

[0019] I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 2, hvor i R1 er n-butyl og R2 er dibutylaminopropoksy.

[0020] I tillegg er 1,3-diketonene med formel VIII som fremstilles i trinn 2 i fremgangsmåte 1 likeså egnede for utførelse av reaksjonstrinn 2 i fremgangsmåte 2 under de samme reaksjonsbetingelsene. Derfor er ytterligere en utførelse av oppfinnelsen å tilveiebringe en kombinasjon av de to fremgangsmåtene ved først å utføre trinnene 1 og 2 ifølge fremgangsmåte 1 for erholdelse av 1,3-diketonene med formel VIII i isolert eller ikke-isolert form, som så behandles ved reaksjonsbetingelsene som benyttes i trinn 2 i fremgangsmåte 2 for fremstilling av forbindelsene med formel I.

[0021] Den foreliggende oppfinnelse gjelder følgelig også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I

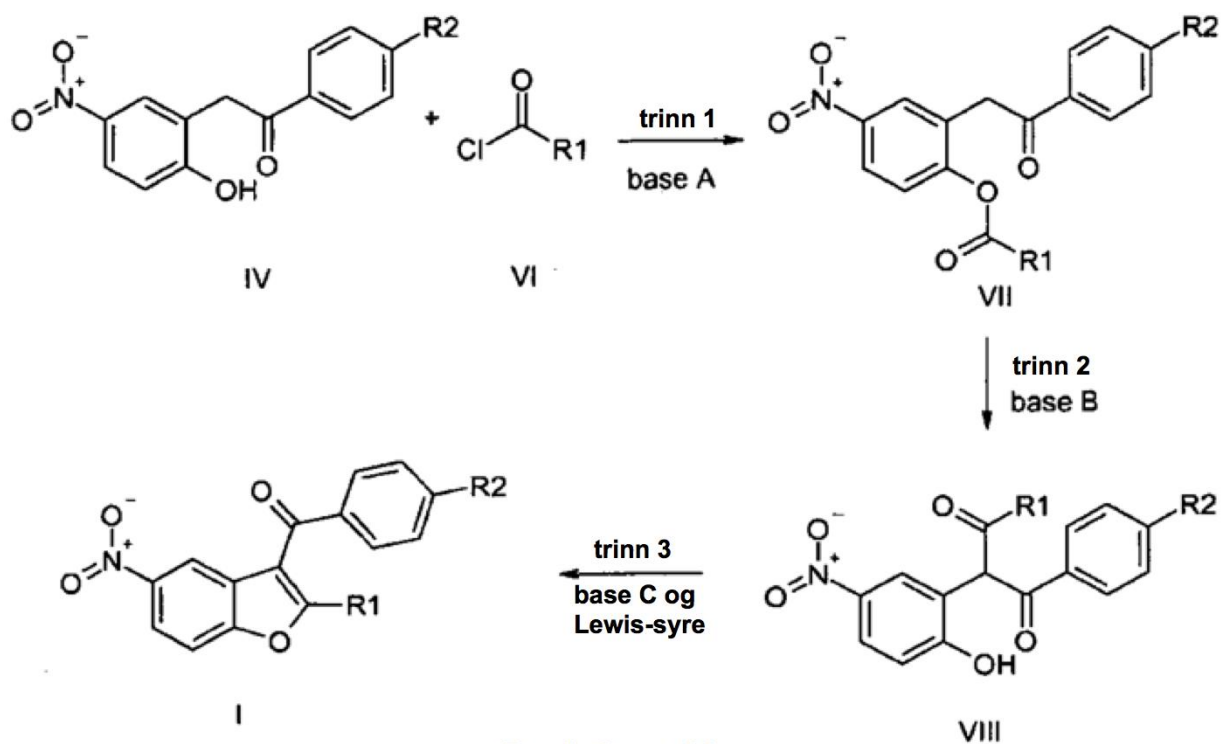


ifølge fremgangsmåte 3, hvor i

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,

og salter derav,
som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 3,



- a) acylering av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-aryletanonet med formel IV med syrekloridet med formel VI i nærvær av en base A for erholdelse av den nye esteren med formel VII (trinn 1),
 - b) behandling av esteren med formel VII med en base B for erholdelse av 1,3-diketonet med formel VIII (trinn 2),
 - c) transformasjon av 1,3-diketonet med formel VIII til forbindelsen med formel I ved anvendelse av en base C i kombinasjon med en Lewis-syre (trinn 3),
- hvor i forbindelsene med formel IV, VI, VII og VIII R1 og R2 begge er som definert i formel I.

[0022] I en utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 3,

hvor R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, for eksempel alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer, fortrinnsvis n-butyl, og R2 er metoksy, F, Cl, Br eller OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutylaminopropoksy), fortrinnsvis metoksy, Cl eller dibutylaminopropoksy.

[0023] I en foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 3, hvor R1 er n-butyl og R2 er metoksy.

[0024] I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 3, hvor R1 er n-butyl og R2 er Cl.

[0025] I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge fremgangsmåte 3, hvori R1 er n-butyl og R2 er dibutylaminopropoksy.

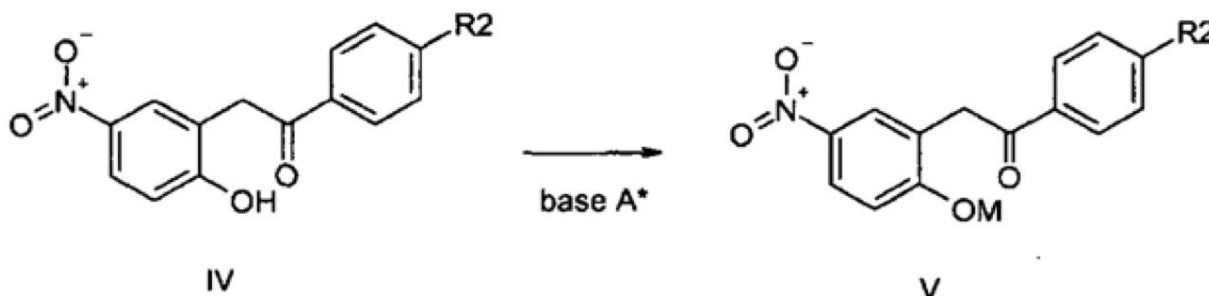
[0026] Fremstillingen av utgangsmaterialet med formel IV er enten eksplisitt beskrevet i litteraturen (for eksempel US3657350, US3577441, C. Madjik et al.,
 5 Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) og 40 (8), 689-93 (1989) (Bukarest)) eller kan utføres ifølge fremgangsmåtene som beskrives i disse fra de tilsvarende 4-substituerte acetofenonderivatene 4-metoksyacetofenon, 4-benzyloksyacetofenon, 4-kloracetofenon, 4-bromacetofenon, 4-fluoracetofenon eller 4-[3-dibutylamino)-propoksy]-acetofenon.

[0027] Utgangsmaterialene med formel VI er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene som er beskrevet i litteraturen eller på en lignende måte, og er velkjente blant fagfolk.

[0028] I det påfølgende beskrives hvert av de distinkte fremgangsmåtetrinnene ifølge oppfinnelsen i mer detalj:

15 Trinn 1 ifølge fremgangsmåte 1, fremgangsmåte 2 og fremgangsmåte 3 beskriver forestringen av forbindelsene med formel IV med et alifatisk syreklorid med formel VI, som krever base A for nøytralisering av syren som frigjøres i forestringstrinnet. Minst én ekvivalent av en slik base er påkrevet for dette formål, men dens egenskaper er ikke avgjørende, siden hvilken som helst base som kan nøytralisere HCl kan benyttes,
 20 innbefattet et metallkarbonat, et metallhydroksid, et metallalkoholat, et tertiært amin eller lignende. Eksempler på base A er trietylamin, diisopropyletylamin, tri-n-butylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, NaOH, KOH, Na₂CO₃ og K₂CO₃. I en utførelse er base A fortrinnsvis Na₂CO₃ og K₂CO₃.

[0029] I en spesiell utførelse omfatter trinn 1 først, som vist i reaksjonsskjema 4, nøytralisering av den sure OH-gruppen i forbindelsen med formel IV med et av de
 25 ovenfor nevnte hydroksidene eller karbonatene (base A*) for erholdelse av de krystallinske natrium- eller kaliumsaltene med formel V,



Reaksjonsskjema 4

hvor

30 R2 er metoksy, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br eller OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂,
 M er Na eller K,

Base A* er et metallkarbonat eller et metallhydroksid, for eksempel NaOH, KOH, Na_2CO_3 og K_2CO_3 , fortrinnsvis Na_2CO_3 og K_2CO_3 .

[0030] Natrium- eller kaliumsaltene med formel V kan anvendes som en stabil lagringsform.

[0031] For eksempel kan fenolene med formel IV dispergeres i en minimal mengde vann og nøytraliseres med tilnærmet én baseekvivalent av den ovenfor beskrevne base A* ved 0 °C til 100 °C, fortrinnsvis ved 0 °C til 50 °C. De resulterende natrium- eller kaliumsaltene med formel V kan isoleres, for eksempel ved utfelling, og kan etterpå filtreres og tørkes. Alternativt kan saltene med formel V fremstilles i organiske løsemidler, for eksempel aceton, metyletylketon eller acetonitril, fortrinnsvis aceton, ved nøytralisering med tilnærmet én ekvivalent av de nevnte baser i vann ved 0 °C til 100 °C, fortrinnsvis ved 0 °C til 50 °C, for eksempel ved 40-50 °C, og produktene kan isoleres, for eksempel ved avdamping av løsemidlene.

[0032] I en utførelse av oppfinnelsen kan fenolesterne med formel VII erholdes ved å blande fenolene med formel IV med en ekvivalent mengde eller et lite overskudd, for eksempel 1,0 til 1,5 ekvivalenter, av syrekloridet med formel VI i et inert organisk løsemiddel, for eksempel N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, aceton, diklormetan, metylisobutylketon, acetonitril, 1-metyltetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, benzen, etylacetat eller isopropylacetat, med base A ved -20 °C til +50 °C, fortrinnsvis ved 0 °C-20 °C. Produktene med formel VII kan isoleres på en måte som er kjent blant fagfolk. For eksempel ved å vaske bort overskudd av syre og syreklorid med fortynnede vandige baser, for eksempel NaHCO_3 eller KHCO_3 , vaske bort overskudd av base med fortynnede vandige syrer, for eksempel HCl, sitronsyre eller NaH_2PO_4 , fortrinnsvis HCl, tørking av den organiske fasen, for eksempel med MgSO_4 eller Na_2SO_4 , og avdamping av løsemidler.

[0033] Alternativt kan det angjeldende natrium- eller kaliumsalt med formel V blandes med tilnærmet én ekvivalent av syrekloridet med formel VI i et flyktig, inert organisk løsemiddel, for eksempel tetrahydrofuran, aceton, diklormetan, metyletylketon, metylisobutylketon, acetonitril, 2-metyltetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, fortrinnsvis aceton, ved -20 °C til +50 °C, fortrinnsvis ved -10 °C til 20 °C. Reaksjonsløsningen kan direkte behandles i det påfølgende trinn 2, eller produktet kan isoleres ved filtrering fra det utfelte natrium- eller kaliumklorid og avdamping av løsemidler.

[0034] Ved alle fremgangsmåter som beskrives heri erholdes esterene med formel VII i praktisk talt kvantitativt utbytte og med god renhet for det påfølgende reaksjonstrinn 2.

[0035] Trinn 2 ifølge fremgangsmåte 1 og fremgangsmåte 3 omfatter behandling av esterene med formel VII med en base (base B) i et løsemiddel eller uten løsemiddel for erholdelse av 1,3-diketonene med formel VIII. For dette formål behandles esterene med formel VII i ren form, løst eller suspendert i et inert organisk løsemiddel, fortrinnsvis i en minimal mengde av et inert organisk løsemiddel, for eksempel i N,N-dimetylform-

amid, N-metylpyrrolidon, aceton, diklormetan, metylisobutylketon, acetonitril, toluen, tetrahydrofuran (THF), 2-metyltetrahydrofuran eller 1,4-dioksan, fortrinnsvis tetrahydrofuran, diklormetan, metylisobutylketon, toluen eller 2-metyltetrahydrofuran, med én ekvivalent eller et lite overskudd, for eksempel 1,0 til 2,0 ekvivalenter, av base B.

5 Eksempler på base B for utførelse av den ønskede prosess omfatter følgende baser: kaliumkarbonat, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydrid, kaliumhydrid, litium-bis(trimetylsilyl)amid, kalium-bis(trimetylsilyl)amid, natrium- eller kalium-tert-butoksid, natrium- eller kalium-tert-pentoksid, litiumdiisopropylamid, tetraalkylammonium-hydroksid eller -acetat, hvori alkyl i hver alkylrest uavhengig av hverandre
10 er metyl, etyl, propyl, butyl eller dekyll, og hvori en eller flere alkylrester kan være erstattet med benzyl, et 1,3-dialkylimidazoliumalkanoat, hvori hver alkylrest uavhengig av de andre er metyl, etyl, propyl eller butyl og hvori alkanoat er acetat, propionat butyrat, pivaloat eller valerat, 1,1,3,3-tetrametylguanidin (TMG), 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin (t-Bu-TMG), 1,1,2,3,3-pentametylguanidin, 1,5-diazabisyklo-
15 [4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU), 7-metyl-1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en (MTBD), 1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en (TBD), eller en fosfazenbase, som 2-tert.-butylimino-2-dietylamino-1,3-dimetyl-perhydro-1,3,2-diazafosforin (BEMP) og beslektede ikke-nukleofile fosfazenbaser. Den foretrukne base B for trinn 2 er utvalgt fra gruppen som består av kaliumkarbonat, litium-bis-
20 (trimetylsilyl)-amid, tetrametylammونیumacetat, 1,1,3,3-tetrametylguanidin (TMG), 1,1,2,3,3-pentametylguanidin, 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin (t-Bu-TMG), 1,5-diazabisyklo[4,3,0]non-5-en (DBN) og 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU). Temperaturen for reaksjonen i fremgangsmåte trinn 1 kan være fra -50 °C til 50 °C, fortrinnsvis fra -10 °C til 40 °C.

25 **[0036]** Reaksjonstiden for trinn 2 kan variere og vil, som fagpersonen vet, avhenge av basen, løsemiddelet og temperaturen som er valgt for denne prosessen. En typisk reaksjonstid dersom TMG, DBU eller t-Bu-TMG anvendes som base ligger i området fra flere timer til ett minutt når reaksjonstemperaturen ligger mellom -40 °C til +30 °C, for eksempel mellom 5 °C og 25 °C. I tillegg anbefales det å kontrollere omsetningen i
30 reaksjonen ved å følge reaksjonen, for eksempel ved anvendelse av revers fase høytrykksvæskekromatografiteknikker (RP-HPLC) før blandingen overføres til neste reaksjonstrinn. Høy omsetningsgrad i dette reaksjonstrinnet oppnås ved anvendelse av vannfrie løsemidler og baser. Ellers kan gjenværende vann i løsemidlene eller basene føre til hydrolyse av esteren, noe som fører til dannelsen av de tilsvarende forløper-
35 forbindelsene med formel IV. 1,3-diketonene med formel VIII kan isoleres, for eksempel ved hjelp av RP-HPLC, og strukturen kan bekreftes ved spektroskopiske fremgangsmåter, for eksempel kjernemagnetisk resonansspektroskopi.

[0037] Isolert på denne måten eller fremstilt på hvilken som helst annen måte kan forbindelser med formel VIII behandles i det neste trinn 3 ifølge fremgangsmåte 1 eller 3.

[0038] 1,3-diketonene med formel VIII kan enten isoleres og så benyttes i det neste trinn 3 (fremgangsmåte 1 eller 3) eller fremstilles *in situ* uten isolering og anvendes direkte i det neste trinn 3 (fremgangsmåte 1 eller 3). Fortrinnsvis isoleres ikke intermediatene VIII, men anvendes direkte i neste trinn 3 ifølge fremgangsmåte 1 eller 3.

[0039] Trinn 3 ifølge fremgangsmåte 1 omfatter behandling av 1,3-diketonene med formel VIII med en syre.

[0040] En utførelse av oppfinnelsen, men ikke begrenset til denne, tar reaksjonsblandingen som erholdes i trinn 2 og overfører den til en på forhånd oppvarmet reaksjonskolbe som inneholder en syre som er kvalifisert til å utføre omdanningen til de ønskede forbindelser med formel I. Derfor er forbindelsen med formel VIII allerede løst i det inerte organiske løsemiddelet som ble anvendt i trinn 2, eller den kan løses i et inert organisk løsemiddel, for eksempel diklormetan, metylisobutylketon, toluen eller 2-metyltetrahydrofuran. Eksempler på syrer som er egnede for å utføre denne omdanningen omfatter eddiksyre, 2-kloreddiksyre, metoksyeddiksyre, propionsyre, smørsyre, valeriansyre eller pivalinsyre, fortrinnsvis eddiksyre eller metoksyeddiksyre. Syren anvendes i overskudd, typisk anvendes 2 til 10 ekvivalenter, for eksempel 3,0 til 9,0 ekvivalenter, av en av disse syrene eller av en blanding av minst to av disse syrene. Reaksjonstemperaturen ligger mellom 20 °C og 180 °C, fortrinnsvis fra 30 °C til 110 °C, avhengig av løsemidlene og syrene som anvendes i reaksjonstrinnet. Reaksjonstiden ligger mellom 20 minutter og 48 timer, avhengig av reaksjonstemperaturen og de benyttede syrer og løsemidler. Reaksjonstiden utgjør typisk fra 1 time til 21 timer for reaksjonstemperaturer fra 50 °C til 110 °C, for eksempel fra 75-85 °C, ved anvendelse av eddiksyre eller metoksyeddiksyre. Omsetningen i reaksjonen kan følges, for eksempel ved RP-HPLC, inntil alt 1,3-diketon med formel VIII har blitt forbrukt, før produktene med formel I isoleres.

[0041] Trinn 2 ifølge fremgangsmåte 2 omfatter behandling av esterne VII med en base C i nærvær av en Lewis-syre. Eksempler på baser C for utførelse av den ønskede reaksjon omfatter trietylamin, tri-n-butylamin, tri-n-propylamin, N-metylimidazol, diisopropyletylamin eller spartein, fortrinnsvis trietylamin eller diisopropyletylamin. Eksempler på Lewis-syrer for utførelse av den ønskede reaksjon omfatter titantetraklorid (TiCl_4), aluminiumklorid (AlCl_3), sinkklorid (ZnCl_2), sinkbromid (ZnBr_2), jernklorider (FeCl_2 og FeCl_3), jernacetylacetonater ($\text{Fe}[\text{acac}]_2$ og $\text{Fe}[\text{acac}]_3$), jernacetater ($\text{Fe}[\text{OAc}]_2$ og $\text{Fe}[\text{OAc}]_3$), mangandiklorid (MnCl_2), mangandibromid (MnBr_2), manganacetater ($\text{Mn}[\text{OAc}]_2$ og $\text{Mn}[\text{OAc}]_3$), manganacetylacetonater ($\text{Mn}[\text{acac}]_3$ og $\text{Mn}[\text{acac}]_2$), zirkoniumtetraklorid (ZrCl_4), skandiumtriflat ($\text{Sc}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), skandiumtriklorid (ScCl_3), tinn-tetraklorid (SnCl_4), vismuttriflat ($\text{Bi}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$),

indiumtriflat ($\text{In}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$) og ceriumtriklorid (CeCl_3), fortrinnsvis titantetraklorid (TiCl_4), jernklorider (FeCl_2 og FeCl_3), mangandiklorid (MnCl_2), aluminiumklorid (AlCl_3), sinkklorid (ZnCl_2), zirkoniumtetraklorid (ZrCl_4) og tinntetraklorid (SnCl_4). Mer foretrukne Lewis-syrer er FeCl_3 , TiCl_4 , MnCl_2 , AlCl_3 og ZnCl_2 .

5 **[0042]** For letthets skyld utføres reaksjonen vanligvis i et inert løsemiddel, men i noen tilfeller er det også mulig å utføre reaksjonen uten løsemiddel. Eksempler på inerte løsemidler som reaksjonen kan utføres i omfatter diklormetan, 1,2-dikloretan, klorbenzen, toluen, xylen, acetonitril, 1,2-diklorbenzen, nitrobenzen og trifluormetylbenzen, fortrinnsvis diklormetan, acetonitril, og toluen.

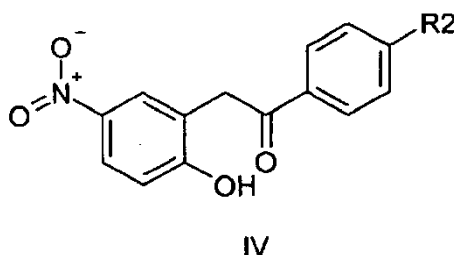
10 **[0043]** Støkiometrien kan variere innen vide grenser og vil påvirke reaksjonshastigheten, utbyttet av produkt og renheten. Man kan for eksempel anvende fra 0,001 til 1,5 molare ekvivalenter av den valgte Lewis-syren og 0,9 til 3,0 molare ekvivalenter av den valgte basen, fortrinnsvis 0,01 til 1,2 ekvivalenter av den valgte Lewis-syren og 1,0 til 2,0 molare ekvivalenter av den valgte basen. Som fagmannen vil vite, er reaksjonshastigheten og utbytte og renhet av produkt en funksjon av de benyttede baser og Lewis-syrer, så vel som av reaksjonstemperaturen og det benyttede løsemiddel. Reaksjonstemperaturen kan variere innen vide grenser fra $-80\text{ }^\circ\text{C}$ til $140\text{ }^\circ\text{C}$. Dersom reaksjonen utføres med TiCl_4 og trietylamin, varierer temperaturen fra $-20\text{ }^\circ\text{C}$ og opp til $+90\text{ }^\circ\text{C}$, fortrinnsvis fra $30\text{ }^\circ\text{C}$ til $70\text{ }^\circ\text{C}$, mer foretrukket fra $35\text{ }^\circ\text{C}$ til $40\text{ }^\circ\text{C}$, avhengig av det anvendte løsemiddel. Dersom reaksjonen utføres med FeCl_3 og tri-n-butylamin, varierer temperaturen fra $60\text{ }^\circ\text{C}$ opp til $140\text{ }^\circ\text{C}$, fortrinnsvis fra $80\text{ }^\circ\text{C}$ til $120\text{ }^\circ\text{C}$, mer foretrukket fra $100\text{ }^\circ\text{C}$ til $110\text{ }^\circ\text{C}$, avhengig av det benyttede løsemiddel.

15 **[0044]** Trinn 3 ifølge fremgangsmåte 3 omfatter behandling av 1,3-diketonene VIII med en base C i nærvær av en Lewis-syre under de samme reaksjonsbetingelser som er beskrevet for trinn 2 ifølge fremgangsmåte 2.

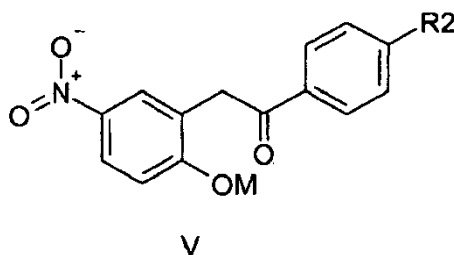
20 **[0045]** Forbindelsen med formel I som erholdes ifølge fremgangsmåte 1, 2 eller 3 kan isoleres ifølge fremgangsmåter som er kjente blant fagfolk. Disse fremgangsmåtene kan omfatte vandig opparbeiding av reaksjonsblandingen eller kromatografi av reaksjonsblandingen. Kromatografiske teknikker er nyttige, særlig dersom hydrolyse har ført til dannelse av noe forbindelse med formel IV. Et eksempel på en enkel opparbeidingsfremgangsmåte omfatter fjerning av overskudd av syre, for eksempel ved destillasjon av syren fra reaksjonsblandingen, og tilsetning av et overskudd av vandig natriumhydroksid eller kaliumhydroksid. I visse tilfeller tillater denne fremgangsmåten gjenvinning av noe utgangsforbindelse med formel IV, dersom denne dannes ved hydrolyse i løpet av reaksjonen, i form av det krystallinske natrium- eller kaliumsaltet V i godt utbytte og med god renhet. Det ønskede produkt med formel I kan ekstraheres fra reaksjonsblandingen, for eksempel ved en standard ekstraksjon med et løsemiddel som ikke er blandbart med vann, som 2-metyltetrahydrofuran, diklormetan, metyl-tert.-butyleter (MTBE), toluen, etylacetat, metylisobutylketon, benzen eller isobutylacetat,

fortrinnsvis diklormetan eller metyl-tert.-butyleter. Standard vandig opparbeidings-
fremgangsmåter av den produktholdige organiske fasen fulgt av utbytting av løse-
middelet med et antiløsemiddel eller anvendelse av hvilke som helst av teknikkene som
er kjente blant fagfolk tillater krystallisering av forbindelsen med formel I. Alternativt
5 kan det ønskede produktet erholdes ved kromatografisk rensing.

[0046] Den eventuelt gjenværende mengden av ikke-reagerte forbindelser med formel
VII og/eller VIII i reaksjonsblandingen kan resykleres ved alkalisk hydrolyse med
vandige baser, for eksempel natriumhydroksid (NaOH) eller kaliumhydroksid (KOH), i
form av de tilsvarende 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-aryletanonone med formel IV



10 eller det tilvarende natrium- eller kaliumsaltet med formel V



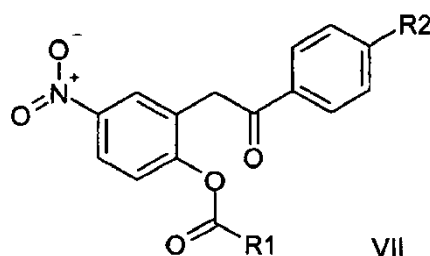
hvor R2 i forbindelsene med formel IV og V er definert som i formel I.

[0047] Dersom R2 er definert som 3-[dibutylamino]-propoksy, er den spesifikke side-
15 kjeden i para-stilling i fenylingen i dronedaron allerede innført i forbindelsene med
formel I, IV, V, VII og VIII. Dersom R2 er definert som nevnt ovenfor, men ikke som
3-[dibutylamino]-propoksy, omfatter de andre para-substituentene R2 enten beskyt-
tende grupper som er beregnet på å spaltes av i et senere stadium i synteseprosessen,
eller de representerer egnede forlatende grupper som aktiverer benzenkjernen og tillater
20 innføring av 3-(dibutylamino)-propoksygruppen ved nukleofil substitusjon i et senere
trinn i syntesen av dronedaron.

[0048] Forbindelsene i hvilke R2 er OMe eller OCH₂C₆H₅, er beregnet på kutting ved
dealkylering ifølge fremgangsmåter som er velkjente i litteraturen, for eksempel som
beskrevet i læreboken av P.J. Kocienski, Protecting groups, Georg Thieme Verlag
25 Stuttgart, New York 1994. Etter frigjøring som den frie hydroksylgruppen ifølge
hvilken som helst av avspaltingsreaksjonene som beskrives deri, kan 3-(dibutylamin)-
propoksy-sidekjeden i dronedaron innføres ved alkylering med 1-dibutylamino-3-

klorpropan i nærvær av en base, på tilvarende måte som beskrevet i WO0248078. På den annen måte erstattes molekylene i hvilke R2 er definert som F, Cl eller Br ved hjelp av nukleofil substitusjon av det angjeldende halid med 1-dibutylamino-3-hydroksypropan i nærvær av en base. En typisk fremgangsmåte for å oppnå slik substitusjon gis i Bioorganic & Medicinal Chemistry 12 (23), 6209-6219 (2004).

[0049] Oppfinnelsen gjelder videre en forbindelse med formel VII

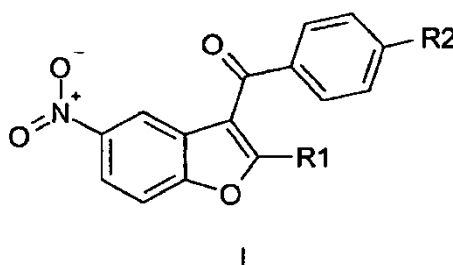


hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br eller OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, og salter derav.

[0050] Et annet aspekt av oppfinnelsen er rettet mot fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel I

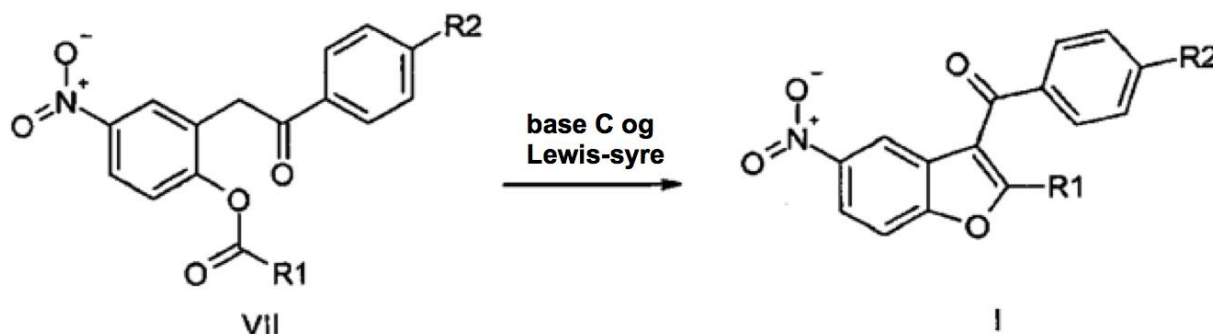


hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br eller OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, og salter derav,

som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 5,



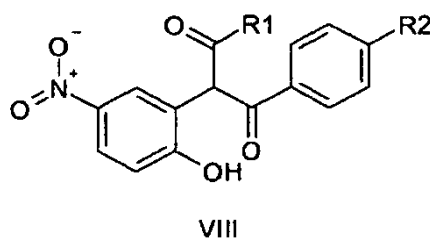
Reaksjonsskjema 5

å la en forbindelse med formel VII eller et salt derav reagere med en base C og en Lewis-syre,

hvor R1 og R2 i forbindelsen med formel VII begge er som definert i formel I.

- 5 **[0051]** Denne fremgangsmåten tilsvare trinn 2 i fremgangsmåte 2 beskrevet ovenfor, og omfatter derfor de samme reaksjonsbetingelsene som er beskrevet ovenfor.

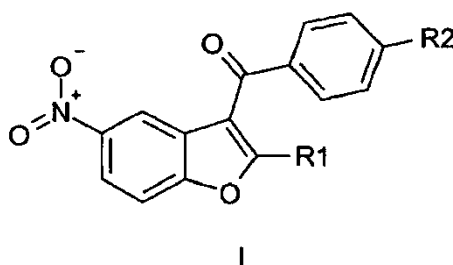
[0052] Oppfinnelsen gjelder videre en forbindelse med formel VIII



hvor

- 10 R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,
R2 er metoksy, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br eller OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂,
og salter derav.

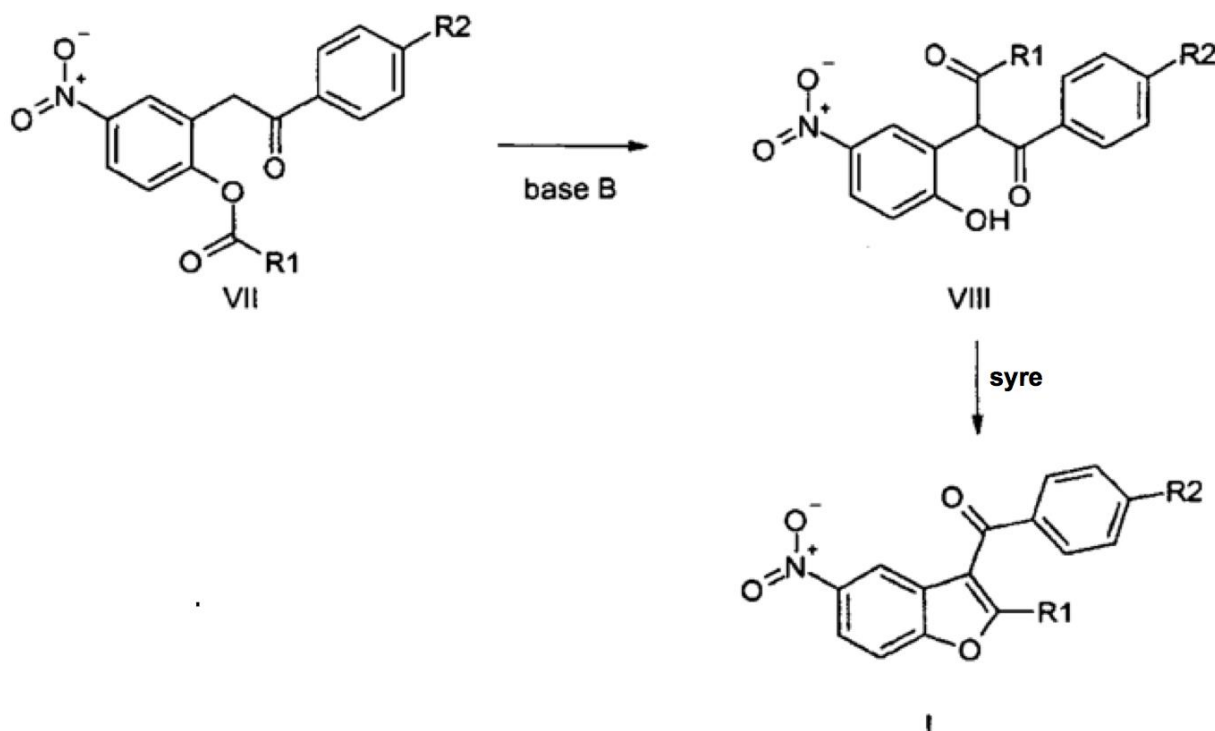
- 15 **[0053]** Et annet aspekt av oppfinnelsen er rettet mot fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel I



hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, og salter derav, som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 6,



Reaksjonsskjema 6

5

a) å behandle esteren med formel VII med en base B for erholdelse av 1,3-diketonet med formel VIII,

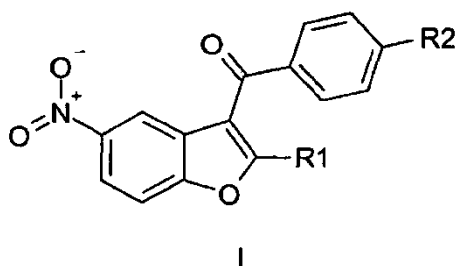
b) å varme opp 1,3-diketonet med formel VII i en syre for erholdelse av forbindelsen med formel I,

10 hvori R1 og R2 i forbindelsene med formel VII og VIII begge er som definert i formel I.

[0054] Denne fremgangsmåten tilsvare trinnene 2 og 3 i fremgangsmåte 1 beskrevet ovenfor og omfatter derfor de samme reaksjonsbetingelsene som er beskrevet ovenfor.

[0055] Et annet aspekt av oppfinnelsen er rettet mot fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel I

15

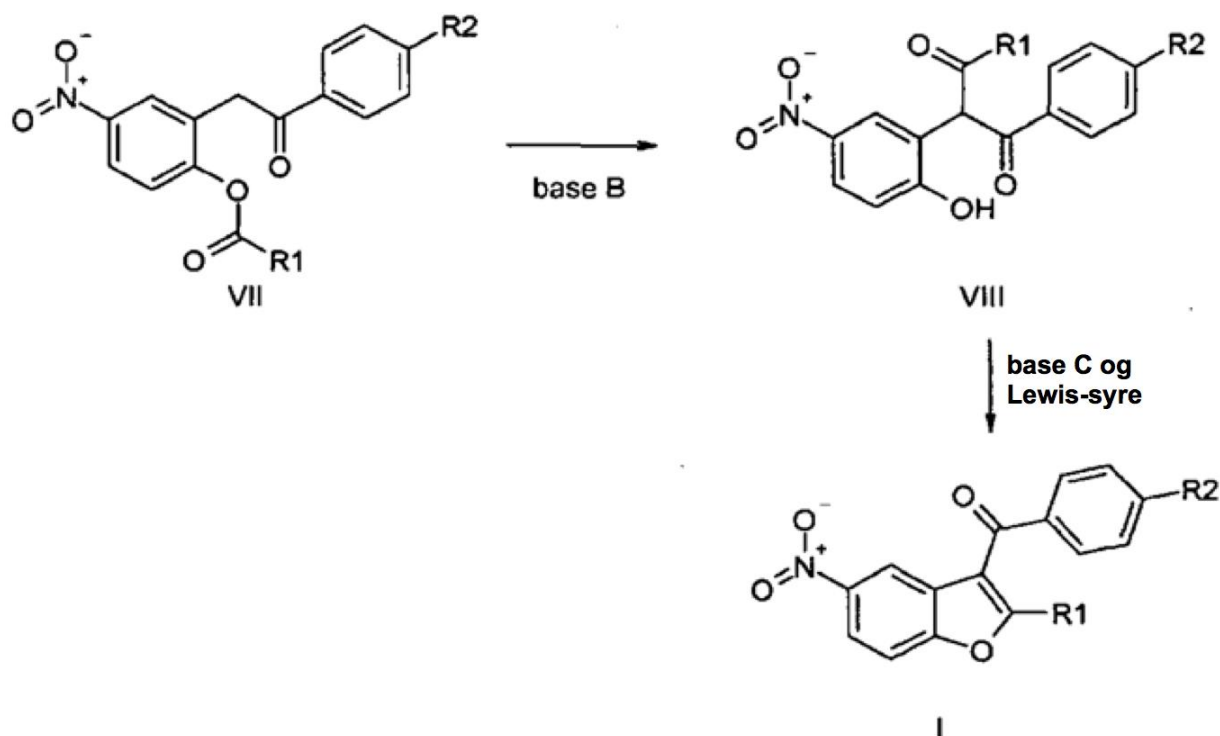


hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, og salter derav,

5 som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 7,



Reaksjonsskjema 7

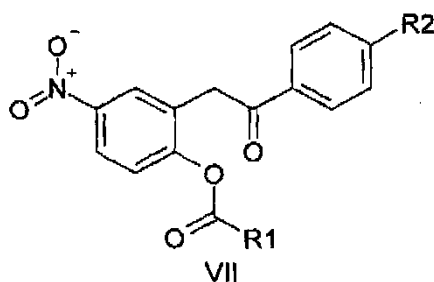
a) å behandle esteren med formel VII med en base B for erholdelse av 1,3-diketonet med formel VIII,

b) å omdanne 1,3-diketonet med formel VIII til forbindelsen med formel I ved anvendelse av en base C i kombinasjon med en Lewis-syre,

hvor R1 og R2 i forbindelsene med formel VII og VIII begge er som definert i formel I.

[0056] Denne fremgangsmåten tilsvare trinnene 2 og 3 i fremgangsmåte 3 beskrevet ovenfor og omfatter følgelig de samme reaksjonsbetingelser som er beskrevet ovenfor.

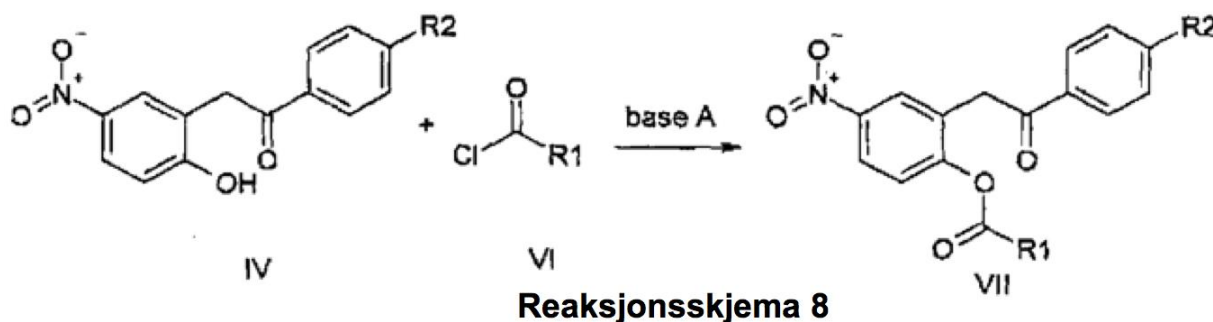
[0057] Et annet aspekt av oppfinnelsen er rettet mot fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel VII



hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

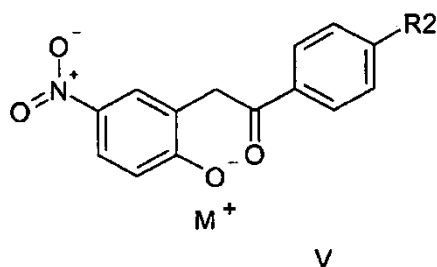
- 5 R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
og salter derav,
som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 8,



- 10 å la en forbindelse med formel IV reagere med et syreklorid med formel VI i nærvær
av en base A for erholdelse av esteren med formel VII,
hvor R1 og R2 i forbindelsene med formel IV og VI begge er som definert i formel
VII.

- [0058]** Denne fremgangsmåten tilsvarer trinn 1 ifølge fremgangsmåte 1, 2 og 3
beskrevet ovenfor og omfatter derfor de samme reaksjonsbetingelsene som er beskrevet
15 ovenfor.

[0059] Oppfinnelsen gjelder videre en forbindelse med formel V



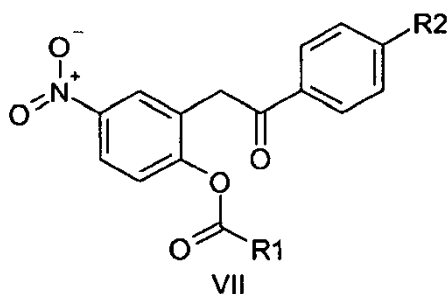
hvor

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,

- 20 og

M er Na eller K.

[0060] Et annet aspekt av oppfinnelsen er rettet mot fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel VII

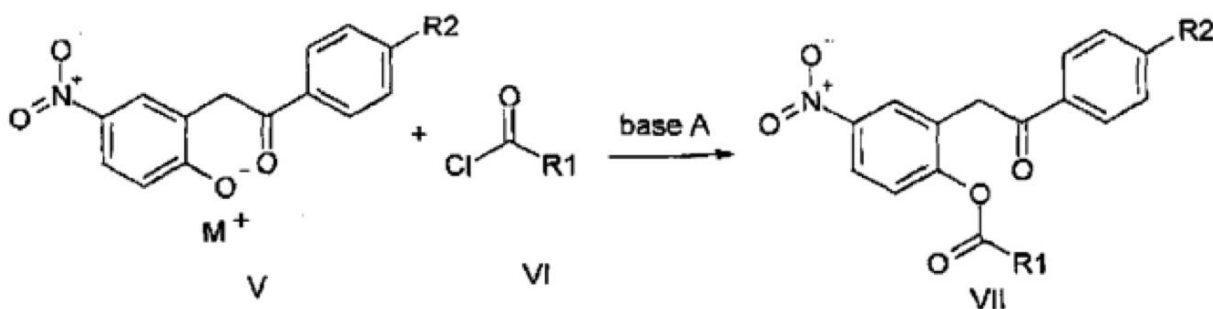


5 hvori

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, og salter derav,

10 som omfatter, som vist i reaksjonsskjema 9,



Reaksjonsskjema 9

å la en forbindelse med formel V reagere med et syreklorid med formel VI i nærvær av en base A for erholdelse av esteren med formel VII,

hvor R1 og R2 i forbindelsene med formel V og VI begge er som definert i formel VII og M er Na eller K.

15

[0061] Reaksjonsbetingelsene for denne fremgangsmåten er også beskrevet ovenfor i reaksjonsbetingelsene for trinn 1 ifølge fremgangsmåte 1, 2 eller 3.

[0062] I en utførelse er R1 i forbindelsene med formel I, VI, VII og VIII alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, for eksempel alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer, fortrinnsvis n-butyl.

20

[0063] I en annen utførelse er R2 i forbindelsene med formel I, VI, VII og VIII metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (dibutylaminopropoksy), fortrinnsvis metoksy, Cl eller dibutylaminopropoksy.

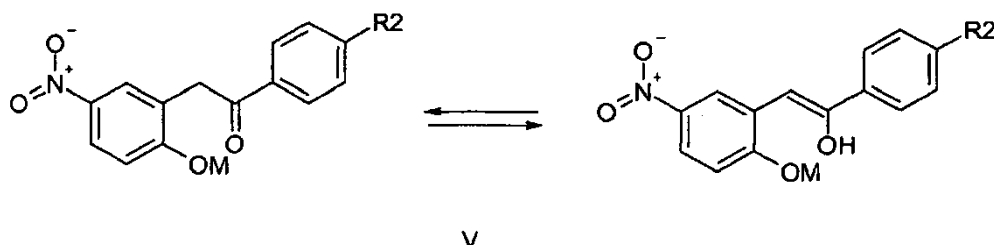
[0064] I en foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge en fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, hvori R1 er n-butyl og R2 er metoksy.

[0065] I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge en fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, hvori R1 er n-butyl og R2 er Cl.

5 **[0066]** I en annen foretrukket utførelse fremstilles forbindelsen med formel I ifølge en fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, hvori R1 er n-butyl og R2 er dibutylamino-propoksy.

[0067] Hvis i forbindelsene med formel 1 og IV til VIII hvilke som helst grupper, substituent, ringmedlemmer, tall eller andre karakteristika, for eksempel alkylgrupper
10 osv., forekommer flere ganger, kan de alle uavhengig av hverandre ha hvilken som helst av de angitte betydninger og kan i alle tilfeller være like eller forskjellige fra hverandre.

[0068] Dersom forbindelsene med formel I og IV til VIII inneholder et eller flere
15 asymmetrisentre, kan disse uavhengig av hverandre ha enten S- eller R-konfigurasjon, med mindre annet er angitt. Forbindelsene med formel I og IV til VIII kan foreligge i form av optiske isomerer, diastereomerer, racemater eller blandinger av disse i alle forhold, og i alle mulige tautomere former, med mindre de er definert mer presist. For eksempel kan forbindelsene med formel V også foreligge som tautomerer (keto- eller enol-form) eller som en blanding av tautomere strukturer:



20

[0069] For den foreliggende oppfinnelses formål kan forbindelsene med formel I og IV til VIII anvendes i form av alle derivater, for eksempel solvater, som hydrater og alkoholaddukter, med formel V og IV til VIII. Oppfinnelsen omfatter likeledes alle krystallmodifikasjoner av forbindelsene med formel I og IV til VIII.

25 **[0070]** De ovenfor beskrevne forbindelsene med formel I, IV og VI til VIII kan anvendes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen i form av salter eller i saltfri form, og/eller de kan isoleres i form av salter eller i saltfri form. Salter kan erholdes ved de sedvanlige fremgangsmåtene, for eksempel ved reaksjon med syrer eller baser i et løsemiddel eller ved anionbytting eller kationbytting fra andre salter. Anvendbare syre-
30 addisjonssalter er for eksempel halider, fortrinnsvis hydroklorider og hydrobromider, laktater, sulfater, citrater, tartrater, acetater, fosfater, metylsulfonater, benzensulfonater, p-toluensulfonater, adipater, fumarater, glukonater, glutamater, glyserolfosfater, maleater, benzoater, oksalater og pamoater og trifluoracetater. Dersom forbindelsene med formel I, IV og VI til VIII inneholder en sur gruppe, kan de danne salter med

baser, for eksempel som alkalimetallsalter, fortrinnsvis natrium- eller kaliumsalter, eller som ammoniumsalter, for eksempel som salter med ammoniakk eller organiske aminer eller aminosyrer. De kan også foreligge som zwitterioner. Når det gjelder fremstillingen av aktive bestanddeler foretrekkes fysiologisk tolererte salter og farmasøytisk akseptable salter. Alkylradikaler kan være uforgrenede eller forgrenede. Eksempler på alkylradikaler er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl (= 1-metyletyl), n-butyl, isobutyl (= 2-metylpropyl), sek-butyl (= 1-metylpropyl), tert-butyl (= 1,1-dimetyletyl), n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, neopentyl, heksyl, heptyl, oktyl, nonyl, dekyl, undekyl og dodekyl. Foretrukne alkylradikaler er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl og n-butyl, mest foretrukket er n-butyl.

[0071] Eksempler på sykloalkylradikaler er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl. Sykloalkylradikalene kan også foreligge i forgrenet form, som alkylsykloalkyl eller sykloalkylalkyl.

Forkortelser:

[0072]

DBU	1,8-diazabisyklo[5,4,0]-undek-7-en
t	timer
LC-MS	væsekromatografi-massespektrometri
Me	metyl
MIBK	metylisobutylketon
MTBE	metyl-tert.-butyleter
NMR	kjernemagnetisk resonans
RP-HPLC	revers fase høytytelses-væsekromatografi
THF	tetrahydrofuran
TMG	1,1,3,3-tetrametylguanidin

Eksempler

[0073] Den foreliggende oppfinnelse beskrives i mer detalj ved hjelp av de påfølgende eksemplene. Disse eksemplene er utformet for å illustrere oppfinnelsen, men begrenser ikke dens omfang. Hvert trinn i fremgangsmåten som beskrives i den foreliggende oppfinnelse kan enten utføres porsjonsvis eller som en kontinuerlig prosess, eller på en semikontinuerlig måte, og de er skalerbare til større mengder enn de som beskrives her.

[0074] NMR-tolkningen er kun illustrerende og bygger på analyse av de éndimensjonale ^1H -NMR-spektrene som dette utføres av fagfolk. En mer detaljert analyse av spektrene kan føre til mindre omtolkninger av noen NMR-topper, noe som åpenbart ikke endrer totaltolkningen. Alle ^1H -NMR-spektre er oppsamlet i et 500 MHz-instrument, skift er angitt relativt til TMS i [ppm], løsemiddelet er alltid DMSO- d_6 .

Eksempel 1: Syntese av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon-kaliumsalt (en forbindelse med formel V, M = K, R2 = OMe)

[0075] 10,0 g (34,8 mmol) 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (en forbindelse med formel IV, R2 = OMe), fremstilt ifølge fremgangsmåter fra litteraturen (som beskrevet i US3657350, US3577441, C. Madjik et al., Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) og 40 (8), 689-93 (1989) (Bukarest)), ble løst i 100 ml aceton og omrørt med en løsning av 2,53 g (18,3 mmol) kaliumkarbonat i 20 ml destillert vann i 1 t ved 40-50 °C. Løsemidlene ble avdampet og det gjenværende, gule faste stoff tørket under vakuum for erholdelse av 11,3 g (99,8 %) av den ønskede forbindelsen.

LC-MS-renhet >98 % (MH⁺ 287).

[0076] ¹H-NMR-spektret viste nærvær av en blanding av keto- og enolformer: 3,80, 3,78 (2s, OMe), 3,93 (s, CH₂ ketoform), 5,97 (d, =CH enolform).

Eksempel 2: Syntese av 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (en forbindelse med formel VII, R1 = n-butyl, R2 = OMe)

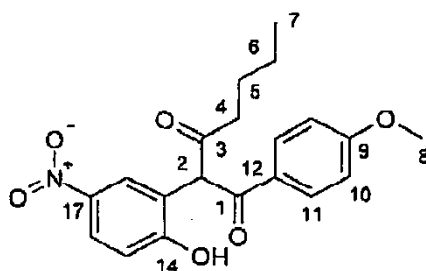
[0077] 4,23 g (35,0 mmol) valeroylklorid (en forbindelse med formel VI, R1 = n-butyl) ble under avkjøling ved -10 °C til 20 °C tilsatt til en omrørt suspensjon av 11,3 g (34,7 mmol) 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon-kaliumsalt (eksempel 1) i 50 ml vannfri aceton. Etter 30 minutter var reaksjonen fullstendig, vurdert ved RP-HPLC, og blandingen ble filtrert gjennom et Celite-lag for fjerning av utfelt kaliumklorid. Løsningen ble inndampet til tørrhet for erholdelse av 9,23 g (98 %) av en gul olje som langsomt krystalliserte ved henstand ved romtemperatur.

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂C=O ester), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,50 (s, 2H, CH₂C=O keton), 7,07 og 8,05 (2d, 4H, Ar-H), 7,47, 8,23, 8,35 (3 m, 3H, Ar-H)

LC-MS: MH⁺ 372.

Eksempel 3: Syntese av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,3-heptandion (en forbindelse med formel VIII, R1 = n-butyl; R2 = OMe)

[0078]



[0079] Under argonatmosfære ble 6 ml (6,0 mmol) av en 1,0 M løsning av litium-bis-(trimetylsilyl)-amid i vannfritt THF tilsatt ved 5-10 °C til 2,00 g (5,38 mmol) 2-(2-

pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 10 ml vannfritt tetrahydrofuran (THF). Etter 20 minutter ble reaksjonen stanset med vandig kaliumdihydrogenfosfatbuffer, og produktene ble ekstrahert med metyl-tert.-butyleter. Den ønskede forbindelsen ble separert fra ikke-reagert utgangsmateriale ved revers

fase-HPLU (RP-HPLC). De produktholdige fraksjonene ble slått sammen, løst i MTBE og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat og løsemiddelet avdampet for erholdelse av den ønskede forbindelsen som et fast stoff.

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H, H-7), 1,25, 1,47 (2 m, 4H, H-5,6), 2,63 (m, 2H, H-4), 3,85 (s, 3H, H-8), 6,36 (s, 1H, H-2), 7,05 (2 m, 3H, Ar-H), 7,85 (m, 1H, Ar-H), 7,98, (m, 2H, Ar-H), 8,10 (m, 1 H, Ar-H), 11,7 (s, 1 H OH), ¹³C NMR (DMSO-d₆): 193,396 (C-1), 58,155 (C-2), 204,245 (C-3), 41,699 (C-4), 25,207 (C-5), 21,384 (C-6), 13,592(C-7), 55,575 (C-8), 163,688 (C-9), 121,639 (C-13), 161,059 (C-14), 139,257 (C-17).

LC-MS: MH⁺ 372.

Eksempel 4: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av 1,1,3,3,-tetrametylguanidin (TMG) som base B (fremgangsmåte 1)

[0080] 2,00 g (5,38 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 2 ml vannfri toluen ble under avkjøling ved 15-25 °C behandlet med 0,815 g (7.07 mmol) 1,1,3,3-tetrametylguanidin (TMG). Etter omrøring i tilnærmet 20 min ble den erholdte, dypt oransje-røde oljen hurtig overført i 4,0 g (44,4 mmol) metoksyeddiksyre under omrøring ved 75-85 °C. Den kraftig gule løsningen ble omrørt ved samme temperatur i ytterligere 10 timer, inntil RP-HPLC-analyse viste fullstendig forbruk av intermediet 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,3-heptandion (eksempel 3). Så ble en varm løsning av 5,6 g (85 mmol) kaliumhydroksid (85 % KOH) i 20 ml vann tilsatt under omrøring ved 70-90 °C, og røringen ble fortsatt i 15 minutter ved samme temperatur. Etter avkjøling av blandingen i isbad ble 50 ml MTBE tilsatt under omrøring, og det gjenvunne 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon-kaliumsalt (eksempel 1) separert ved filtrering, vasket med vann og tørket (utbytte 0,52 g, 30 %, LC-MS-renhet >99 %). TMBE-fasen ble vasket to ganger med 10 ml vandig 0,1 N KOH og så to ganger med 10 ml vandig 2 N HCl, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte umiddelbart for dannelsen av 1,09 g av den ønskede forbindelsen (57 %, utbytte basert på gjenvunnet utgangsmateriale 81 %),

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H, CH₃), 1,25 and 1,68 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,85 (t, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, OMe), 7,15 and 7,85 (2d, 4H, Ar-H), 7,95 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H).

Renhet ved LC-MS >98% (MH⁺ 354)

Eksempel 5: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av 2-tert.-butyl-1,1,3,3,-tetrametylguanidin som base B (fremgangsmåte 1)

[0081] Under argonatmosfære ble 2,96 g (17,27 mmol, 1,2 ekvivalenter) 2-tert.-butyl-1,1,3,3,-tetrametylguanidin ved 5-15 °C tilsatt til 5,30 g (14,27 mmol) 2-(2-pentanoyl-oksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 4 ml vannfritt 2-metyltetrahydrofuran. Etter 15 min ble den dypt oransje-røde oljen hurtig overført til 10,4 g (114 mmol) metoksyeddiksyre under omrøring ved 75-85 °C. Den kraftig gule løsningen ble omrørt ved samme temperatur i ytterligere 12 timer, inntil RP-HPLC-analyse viste fullstendig forbruk av 1,3-diketon-intermediatet (eksempel 3). Så ble en varm løsning av 14 g (0,20 mol) kaliumhydroksid (85 % KOH) i 50 ml vann tilsatt under omrøring ved 70-80 °C, og røringen ble fortsatt i 5 minutter ved samme temperatur.

[0082] Etter avkjøling av blandingen til romtemperatur med et isbad ble 100 ml MTBE tilsatt under omrøring. Bare en liten mengde 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon-kaliumsalt (eksempel 1) ble gjenvunnet ved filtrering (0,1 g, 2 %). MTBE-fasen ble vasket to ganger med 20 ml vandig 0,1 N KOH og så to ganger med 20 ml vandig 2 N HCl, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte umiddelbart og ga 3,6 g (71 %) av den ønskede forbindelsen.

Eksempel 6: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (DBU) som base B (fremgangsmåte 1)

[0083] Under argonatmosfære ble 0,62 g (4,1 mmol, 1,5 ekvivalenter) 1,8-diazabisyklo[5,4,0]-undek-7-en (DBU) tilsatt ved 5-15 °C til 1,0 g (2,69 mmol) 2-(2-pentanoylloksy-5-nitrogenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 7 ml vannfritt metylisobutylketon (MIBK). Etter omrøring i tilnærmet 15 min ble den dypt oransje-røde oljen hurtig overført til 5 ml eddiksyre (83 mol) under omrøring ved 75-85 °C. Den kraftig gule løsningen ble omrørt ved samme temperatur i ytterligere 21 timer, inntil RP-HPLC-analyse viste fullstendig forbruk av 1,3-diketon-intermediatet (eksempel 3). Så ble 15 ml vandig 2 N NaOH tilsatt, og omrøringen ved 70-80 °C ble fortsatt i ytterligere 10 minutter. Etter avkjøling av blandingen til romtemperatur ble produktet ekstrahert med 50 ml MTBE. Den organiske fasen ble vasket to ganger med 20 ml vandig 2 N NaOH og så to ganger med 20 ml vandig 2 N HCl, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte umiddelbart for erholdelse av 0,65 g (68 %) av den ønskede forbindelsen.

Eksempel 7: Syntese av 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-klorfenyl)-etanon-natriumsalt (en forbindelse med formel V, M = Na, R₂ = Cl).

[0084] 3,00 g (10,2 mmol) 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-klorfenyl)-etanon (en forbindelse med formel IV, R² = Cl), fremstilt ifølge fremgangsmåter fra litteraturen (som beskrevet i US3657350, US3577441, C. Madjik et al., Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) og 40 (8), 689-93 (1989) (Bukarest)), ble løst i 10 ml vannfri aceton og omrørt med en løsning av 0,61 g (0,55 mmol) natriumkarbonat i 5 ml destillert vann i 1 t ved 40-50 °C. Løsemidlene ble avdampet og det gjenværende gule faste stoff tørket under vakuum for erholdelse av 3,2 g (99 %) av den ønskede forbindelsen.

LC-MS: MH⁺ 291.

¹H-NMR-spekteret viste nærvær av en blanding av keto- og enolformer: 4,20 (s, CH₂ keto-form), 6,20 (d =CH enol-form).

Eksempel 8: Syntese av 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-klorfenyl)-etanon (forbindelse med formel VII, R₁ = n-butyl, R₂ = Cl)

[0085] 1,32 g (10,7 mmol) valeroylklorid (en forbindelse med formel VI, R₁ = n-butyl) ble under avkjøling ved -10 °C til 20 °C tilsatt til en omrørt suspensjon av 3,2 g (10,2 mmol) 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-klorfenyl)-etanon-natriumsalt (eksempel 7) i 20 ml vannfri aceton. Etter 30 min var reaksjonen fullstendig, vist ved RP-HPLC, og blandingen ble filtrert gjennom et Celite-lag for fjerning av utfelt natriumklorid. Løsningen ble inndampet til tørrhet for erholdelse av 3,8 g (98 %) av det rene produkt som et gult fast stoff.

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂C=O ester), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,58 (s, 2H, CH₂), 7,67 og 8,08 (2d, 4H, Ar-H), 7,47, 8,23, 8,35 (3 m, 3H, Ar-H).

LC-MS: MH⁺ 376

Eksempel 9: Syntese of 2-n-butyl-3-(4-klorbenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R₁ = n-butyl, R₂ = Cl) ved anvendelse av 2-tert.-butyl-1,1,3,3,-tetrametylguanidin som base B (fremgangsmåte 1)

[0086] Under argonatmosfære ble 0,55 g (3,22 mol, 1,2 ekvivalenter) 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin tilsatt ved 5-15 °C til 1,00 g (2,66 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-klorfenyl)-etanon (eksempel 8) løst i 4 ml vannfri diklormetan. Etter 15 min ble den dypt oransje-røde oljen hurtig overført til 1,94 g (21.3 mmol) metoksyeddiksyre under omrøring ved 75-85 °C. Den sterkt gule løsningen ble omrørt videre ved samme temperatur over natten, inntil RP-HPLC-analyse bekreftet fullstendig omdanning av 1,3-diketon-intermediatet (en forbindelse med formel VIII hvori R₁ = n-butyl og R₂ = Cl, LC-MS: MH⁺ 376). Så ble en løsning av 2 g KOH i 15 ml vann tilsatt under omrøring ved 70-80 °C, og røringen ble fortsatt i

10 minutter ved samme temperatur. Etter avkjøling av blandingen til romtemperatur ble produktet ekstrahert med 50 ml MTBE. Den organiske fasen ble vasket to ganger med 20 ml vandig 1 N NaOH og så to ganger med 20 ml vandig 2N HCl, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte umiddelbart og ga

5 0,65 g (68 %) av den ønskede forbindelsen.

^1H NMR (DMSO- d_6): 0,80 (t, 3H, CH_3), 1,25 and 1,68 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 2,83 (t, 2H, CH_2), 7,68 og 7,85 (2d, 4H, Ar-H), 7,96 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (m, 2H, Ar-H).

LC-MS: MH^+ 358

10 Eksempel 10: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)-propoksy]-benzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, $\text{R}_1 = \text{n-butyl}$, $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutylaminol-propoksy]}$) ved anvendelse av 2-tert.-butyl-1,1,3,3,-tetrametylguanidin som base B (fremgangsmåte 1)

[0087]

15 a) 4-[3-(dibutylamino)-propoksy]-acetofenon ble fremstilt fra 4-fluoracetofenon, 3-dibutylaminopropanol og natriumhydrid ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i J. Med. Chem., 12, 6209-6219, 2004. Dette acetofenonderivatet ble så omdannet til 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-[3-(dibutylamino)-propoksyl-fenyl]-etanon (en forbindelse med formel IV, $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutylamino]-propoksy}$) i analogi med fremgangsmåtene som er beskrevet i litteraturen (US3657350, US3577441, C. Madjik et al., Revistade Chimie

20 40 (6), 490-3 (1989) og 40 (8), 689-93 (1989) (Bukarest)). Påfølgende acylering med valeroylklorid (en forbindelse med formel VI, $\text{R}_1 = \text{n-butyl}$) på tilsvarende måte som beskrevet i eksempel 2 ga 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-[3-(dibutylamino)-propoksy]-fenyl)-etanon (en forbindelse med formel VII, $\text{R}_1 = \text{n-butyl}$, $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutylamino]-propoksy}$).

25 b) 1,60 g (3,04 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-[3-(dibutylamino)-propoksy]-fenyl)-etanon (en forbindelse med formel VII, $\text{R}_1 = \text{n-butyl}$, $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutylamino]-propoksy}$) løst i 4 ml vannfri diklormetan ble under avkjøling ved 15-25 °C behandlet med 0,57 g (3,34 mmol) 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin. Etter

30 15 min ble den dypt oransje-røde oljen hurtig overført til 2,21 g (24,3 mmol) metoksy-eddiksyre under omrøring ved 75-85 °C. Den sterkt gule løsningen ble omrørt ved samme temperatur i ytterligere 12 timer, inntil RP-HPLC-analyse bekreftet fullstendig forbruk av intermediet 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-[3-(dibutylamino)-propoksy]-fenyl)-1,3-heptandion (forbindelse med formel VIII hvori R_1 er n-butyl og

35 R_2 er 3-[dibutylamino]-propoksy, LC-MS: MH^+ 527). Så ble en varm løsning av 3,12 g (47,3 mmol) kaliumhydroksid (85 % KOH) i 20 ml vann tilsatt under omrøring ved 70-90 °C, og omrøringen ble fortsatt i 10 minutter ved samme temperatur. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble vasket med fortynnet vandig NaOH, vandig kaliumdihydrogenfosfatbuffer og saltlake

og så inndampet til tørrhet. Restmaterialet ble renset ved flash-kromatografi på kiselgel ved hurtig filtrering med etylacetat som elueringsmiddel for erholdelse av 0,80 g (52 %) av den ønskede forbindelsen som en gul olje.

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,82 (3t, 9H, CH₃), 1,20-1,40 (m, 10H, CH₂), 1,68 (m, 2H, 2-butylCH₂), 1,85 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 2,35 (m, 4H, CH₂N), 2,53 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 2,84 (t, 2H, Ar-CH₂), 4,13 (t, 2H OCH₂), 7,08 and 7,80 (2d, 4H, Ar-H), 7,93 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H).

LC-MS: MH⁺ 509

- Eksempel 11: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av titantetraklorid (fremgangsmåte 2)

[0088] Under argonatmosfære ble 30 ml (30 mmol, 1,1 ekvivalenter) av en 1 M løsning av TiCl₄ i diklormetan tilsatt ved -10 °C til 0 °C til 10,0 g (26,9 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 15 ml vannfri diklormetan og 5,45 g (53,9 mmol, 2 ekvivalenter) trietylamin. Etter omrøring av blandingen ved 38-39 °C i tilnærmet 2 dager ble reaksjonsblandingens fortynnet med 50 ml 1 N vandig HCl og 50 ml MTBE. Den organiske fasen ble separert og vasket med 30 ml 1 N vandig HCl, 30 ml vandig mettet natriumbikarbonatløsning og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte og dannet 9,4 g (99 %) av den ønskede forbindelsen.

- Eksempel 12: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-(nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av sinkklorid (fremgangsmåte 2)

[0089] Under argonatmosfære ble 15,4 ml (15,4 mmol, 1,1 ekvivalent) av en 1 M løsning av ZnCl₂ i dietyleter tilsatt ved 0-10 °C til 5,21 g (14,0 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 15 ml vannfri diklormetan og 2,13 g (21,0 mmol, 1,5 ekvivalenter) trietylamin. Etter omrøring av blandingen ved 38-38 °C i tilnærmet 16 timer ble reaksjonsblandingens fortynnet med 50 ml 1 N vandig HCl og 30 ml MTBE. Den organiske fasen ble separert og grundig vasket med 2 N vandig NaOH ved 40 °C i 20 minutter, og så med 20 ml 1 N vandig HCl ved romtemperatur og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte for dannelse av 3,50 g (71 %) av den ønskede forbindelsen.

Eksempel 13: Syntese i én kolbe av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) fra kaliumsaltet (eksempel 1) ved anvendelse av titantetraklorid (fremgangsmåte 2)

[0090] 0,23 g (1,89 mmol, 1,1 ekvivalenter) valeroylklorid (en forbindelse med formel V, R2 = n-butyl) ble ved romtemperatur tilsatt til en omrørt suspensjon av 0,56 g (1,72 mmol) 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon-kaliumsalt (eksempel 1) i 10 ml vannfri diklormetan. Etter 14 timer ble 0,21 g (2,07 mmol, 1,2 ekvivalenter) trietylamin tilsatt, fulgt av 1,89 ml av en 1 M løsning av TiCl_4 i diklormetan (1,89 mmol, 1,1 ekvivalenter). Etter omrøring av blandingen ved 40 °C over natten bekreftet LC-MS-analyse nesten fullstendig omdanning. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 ml 1 N vandig HCl og 30 ml MTBE. Den organiske fasen ble separert og vasket grundig med 2 N vandig NaOH ved 40 °C i 20 minutter, og så med 10 ml 1 N vandig HCl ved romtemperatur og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte og ga 0,48 g (79 %) av den ønskede forbindelsen.

Eksempel 14: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-klorbenzoyl)-5-nitrobenzofuran (forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = Cl) ved anvendelse av titantetraklorid (fremgangsmåte 2)

[0091] Under argonatmosfære ble 0,28 g (2.13 mol, 2 ekvivalenter) diisopropyletylamin og 1,3 ml (1,3 mmol, 1,2 ekvivalenter) av en 1 M løsning av TiCl_4 i diklormetan tilsatt ved -15 °C til 0,40 g (1,06 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-klorfenyl)-etanon (eksempel 8) løst i 5 ml vannfri 1,2-dikloreten. Etter oppvarming av blandingen i 4 t til 80 °C bekreftet LC-MS-analyse fullstendig omdanning. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 5 ml 1 N vandig HCl og 30 ml MTBE. Den organiske fasen ble separert og vasket grundig med 2 N vandig NaOH ved 40 °C i 20 minutter, og så med 10 ml 1 N vandig HCl ved romtemperatur og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte og ga 0,34 g (89 %) av den ønskede forbindelsen.

Eksempel 15: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) (fremgangsmåte 3)

[0092] Under argonatmosfære ble 0,56 g (3,26 mmol, 1,2 ekvivalenter) 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin tilsatt ved 5-15 °C til 1,00 g (2,69 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) løst i 5 ml vannfri diklormetan. Etter omrøring i 20 min ble 20 ml 0,5 M vandig HCl-løsning og 50 ml MTBE tilsatt. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat og inndampet for kvantitativ erholdelse av det urene 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-1,3-heptandion (en forbindelse med formel VIII, R1 = n-butyl, R2 = OMe), som ble rensset videre ved RP-kromatografi for erholdelse av 0,7 g (70 %) av det rene materialet, Dette 1,3-diketonet fikk reagere med 0,38 g trietylamin (3,8 mmol, 2 ekvivalenter) og 0,44 g TiCl_4 (2,2 mmol, 1,2 ekvivalenter) i diklormetan, nøyaktig som

beskrevet i eksempel 11, for erholdelse av 0,65 g (98 % basert på 1,3-diketonet) av den ønskede forbindelsen.

Eksempel 16: Syntesen av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av tetrametyl-

ammoniumacetat som base B (fremgangsmåte 1)

[0093] Under argonatmosfære ble 1,60 g (4,31 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitro-

fenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) og 0,80 g (5,41 mmol, 1,25 ekvivalenter) tetrametylammmoniumacetat (90 %, teknisk renhetsgrad) omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Den dypt oransje-røde løsningen ble hurtig overført til 5,0 g (83 mmol) eddiksyre under omrøring ved 85 °C. Den sterkt gule løsningen ble omrørt videre ved samme temperatur i 14 timer. Blandingen ble inndampet til en gul olje og behandlet med en varm løsning av 3,0 g (45 mmol) kaliumhydroksid (85 % KOH) i 10 ml vann i 15 minutter. Etter fortynning med 30 ml MTBE og 20 ml kaldt vann ble det utfelte 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon-kaliumsaltet (eksempel 1) gjenvunnet ved filtrering (utbytte 0,30 g, 21 %). MTBE-fasen ble vasket to ganger med 10 ml vandig 0,1 N NaOH og så to ganger med 10 ml vandig 2 N HCl, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Restmaterialet krystalliserte fra metanol for erholdelse av 0,80 g av den ønskede forbindelsen (utbytte 53 % og 67 % basert på det gjenvunne utgangsmaterialet).

Eksempel 17: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av aluminiumklorid (fremgangsmåte 2)

[0094] Under argonatmosfære ble 0,51 g (1,37 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2), 0,44 g (3,30 mmol) aluminiumklorid (AlCl₃) og 0,41 g (4,00 mmol) trietylamin i 4 ml vannfri 1,2-diklorethan omrørt i 48 timer ved 90 °C. Blandingen ble overført til 5 ml 1 N HCl og 10 ml MTBE, og den organiske fasen ble vasket med vann og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet for erholdelse av den ønskede forbindelsen som en gul olje (utbytte 0,45 g, 93 %), som krystalliserte umiddelbart.

Eksempel 18: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, R1 = n-butyl, R2 = OMe) ved anvendelse av 1-butyl-3-metylimidazoliumvalerat eller 1-butyl-3-metyl-imidazoliumacetat som base B (fremgangsmåte 1)

[0095] Valeratsaltet ble fremstilt i analogi med fremgangsmåtene som er beskrevet i eksemplene 1 og 6 i patentskriftet WO2006021304 ved anvendelse av valeriansyre i stedet for eddiksyre. Under argonatmosfære ble 3,00 g (8,08 mmol) 2-(2-pentanoyl-

oksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) tilsatt til 2,00 g (8,00 mmol 1-butyl-3-metyl-imidazoliumvalerat ved 75 °C. Etter omrøring av løsningen i 2 timer ved samme temperatur ble blandingen blandet med 3 ml eddiksyre, omrørt i 1 time ved samme temperatur, avkjølt til romtemperatur og tilsatt 10 ml vann og 20 ml MTBE.

5 Den organiske fasen ble vasket én gang med 10 ml vann og 10 ml saltlake, tørket over MgSO_4 og oppkonsentrert til tørrhet. Råmaterialet ble rensset ved flash-kromatografi på kiselgel (heptan/eddiksyre som elueringsmiddel) for erholdelse av 1,36 g (48 %) av den krystallinske ønskede forbindelse.

[0096] Reaksjonen ble også utført ved anvendelse av 0,14 g (0,59 mmol) av
10 kommersielt tilgjengelig 1-butyl-3-metyl-imidazoliumacetat med 0,11 g (0,29 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) under de samme reaksjonsbetingelser som er beskrevet i eksempel 18. Ved sammenligning av LC-MS kromatogrammet for den urensede reaksjonsblanding med kromatogrammet erholdt fra reaksjonen med 1-butyl-3-metyl-imidazoliumvalerat ble det konkludert at
15 de to fremgangsmåtene ga den ønskede forbindelse i lignende utbytte.

Eksempel 19: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, $\text{R1} = \text{n-butyl}$, $\text{R2} = \text{OMe}$) ved anvendelse av jerntriklorid (fremgangsmåte 2)

20 **[0097]** En kolbe utstyrt med en Dean-Stark-kondensator ble fylt med 20 ml vannfri toluen, 2,00 g (10,7 mmol, 2 ekvivalenter) tri-n-butylamin, 2,00 g (5,39 mmol) 2-(2-pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) og 0,05 g (0,30 mmol, 0,05 ekvivalenter) vannfritt FeCl_3 . Blanding ble holdt ved refluksstemperatur mens noe toluen ble fjernet under reaksjonen. Etter 2,5 timer bekreftet RP-HPLC-
25 analyse kvantitativ omdanning av utgangsforbindelsen til den ønskede forbindelsen. Blanding ble løst i 20 ml 1 N HCl og 20 ml MTBE, og den organiske fasen ble vasket med vann og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet for erholdelse av den ønskede forbindelsen (1,90 g, 99 %).

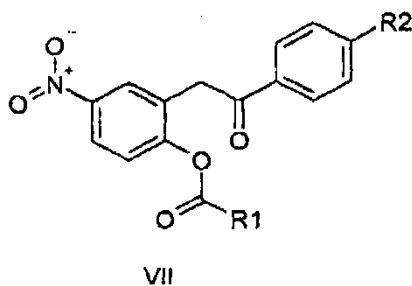
30 Eksempel 20: Syntese av 2-n-butyl-3-(4-metoksybenzoyl)-5-nitrobenzofuran (en forbindelse med formel I, $\text{R1} = \text{n-butyl}$, $\text{R2} = \text{OMe}$) ved anvendelse av mangandiklorid (fremgangsmåte 2)

[0098] En kolbe utstyrt med en Dean-Stark-kondensator ble fylt med 20 ml vannfri toluen, 2,00 g (10,7 mmol, 2 ekvivalenter) tri-n-butylamin, 2,00 g (5,39 mmol) 2-(2-
35 pentanoyloksy-5-nitrofenyl)-1-(4-metoksyfenyl)-etanon (eksempel 2) og 0,06 g (0,47 mmol, 0,04 ekvivalenter) MnCl_2 . Blanding ble holdt ved refluksstemperatur mens noe toluen ble fjernet under reaksjonen. Etter 2,5 timer bekreftet RP-HPLC-analyse kvantitativ omdanning av utgangsforbindelsen til den ønskede forbindelse. Blanding ble overført til 20 ml 1 N HCl og 20 ml MTBE, og den organiske fasen ble vasket med

vann og saltlake, tørket over natriumsulfat og inndampet for erholdelse av den ønskede forbindelsen (utbytte: 1,90 g, 99 %).

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel VII,



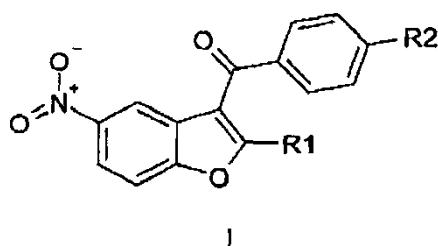
5 hvori

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller syklealkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ og salter derav.

10

2. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I



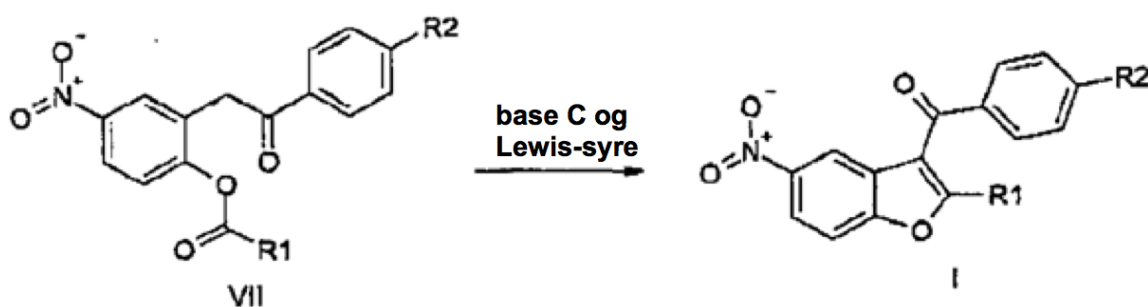
hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller syklealkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

15

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ og salter derav,

som omfatter



å la en forbindelse med formel VII reagere med en base C og en Lewis-syre, hvori R1 og R2 i forbindelsen med formel VII begge er som definert i formel I.

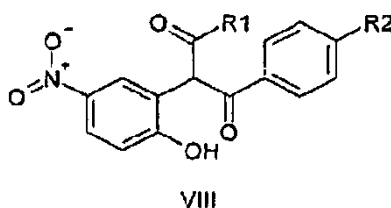
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori

basen C er trietylamin, tri-n-butylamin, tri-n-propylamin, N-metylimidazol, diisopropyletylamin eller spartein,

og

Lewis-syren er titantetraklorid (TiCl_4), aluminiumklorid (AlCl_3), sinkklorid (ZnCl_2), sinkbromid (ZnBr_2), jernklorider (FeCl_2 og FeCl_3), jernacetylacetonater ($\text{Fe}[\text{acac}]_2$ og $\text{Fe}[\text{acac}]_3$), jernacetater ($\text{Fe}[\text{OAc}]_2$ og $\text{Fe}[\text{OAc}]_3$), mangandiklorid (MnCl_2), mangan-
dibromid (MnBr_2), manganacetater ($\text{Mn}[\text{OAc}]_2$ og $\text{Mn}[\text{OAc}]_3$), manganacetyl-
acetonater ($\text{Mn}[\text{acac}]_3$ og $\text{Mn}[\text{acac}]_2$), zirkoniumtetraklorid (ZrCl_4), skandiumtriflat ($\text{Sc}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), skandiumtriklorid (ScCl_3), tinn-tetraklorid (SnCl_4), vismuttriflat ($\text{Bi}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), indiumtriflat ($\text{In}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$) og ceriumtriklorid (CeCl_3).

4. Forbindelse med formel VIII

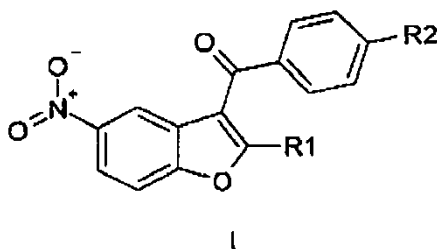


hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ og salter derav.

5. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I

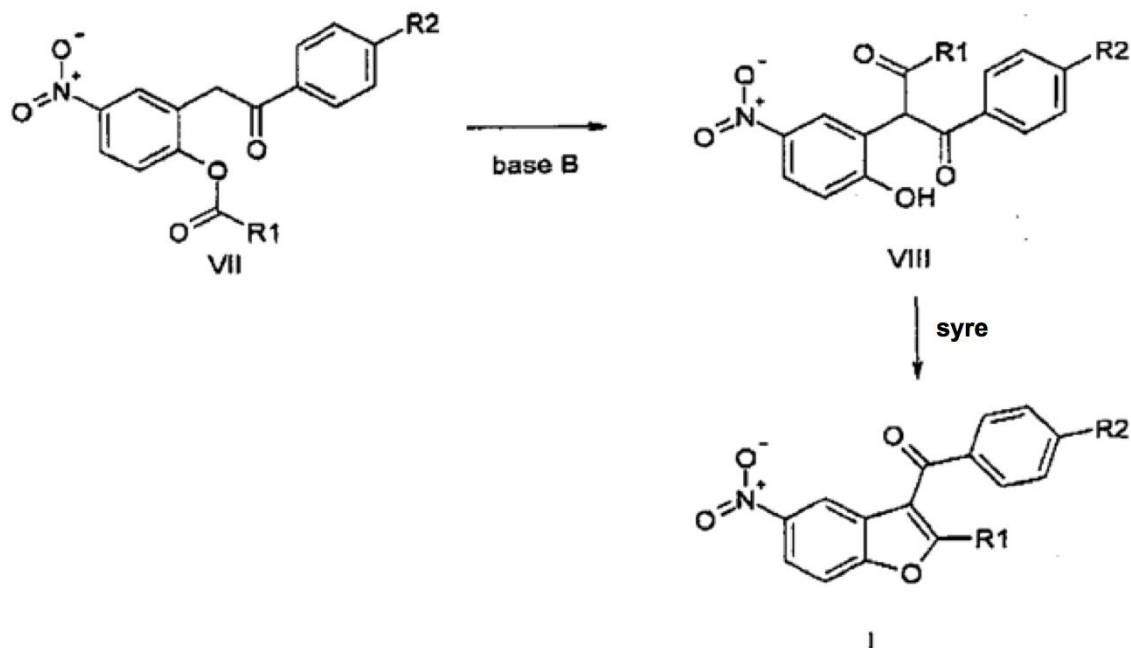


hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ og salter derav,

5 som omfatter



a) å behandle esteren med formel VII med en base B for erholdelse av 1,3-diketonet med formel VIII,

b) å varme opp 1,3-diketonet med formel VIII i en syre for erholdelse av forbindelsen med formel I,

10 hvori R1 og R2 i forbindelsene med formel VII og VIII begge er som definert i formel I.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori

15 basen B er kaliumkarbonat, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydrid, kaliumhydrid, litium-bis(trimetylsilyl)amid, kalium-bis(trimetylsilyl)amid, natrium- eller kalium-tert-butoksid, natrium- eller kalium-tert.-pentoksid, litiumdiisopropylamid, tetraalkylammonium-hydroksid eller -acetat, hvor alkyl i alle alkylrester uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl eller dekyl og hvori en eller flere alkylrester kan

20 være erstattet med benzyl, et 1,3-dialkylimidazoliumkarboksylat, hvori hver alkylrest uavhengig av de andre er metyl, etyl, propyl eller butyl og hvori karboksylat er acetat, propionat, butyrat, pivaloat eller valerat, 1,1,3,3-tetrametylguanidin, 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin, 1,1,2,3,3-pentametylguanidin, 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en, 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en, 7-metyl-1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en,

1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en 2-tert.-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimetyl-perhydro-1,3,2-diazafosforin,

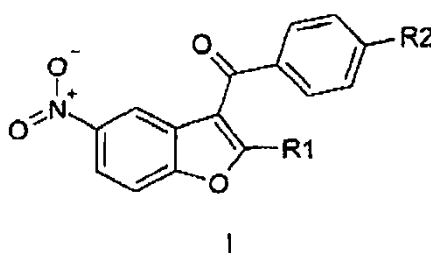
og

syren er eddiksyre, 2-kloreddiksyre, metoksyeddiksyre, propionsyre, smørsyre,
5 valeriansyre eller pivalinsyre eller en blanding av minst 2 av de ovenfor nevnte syrer.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 og/eller 6, hvor forbindelsen med formel VIII isoleres og så får reagere med en syre.

10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 4 og/eller 6, hvori forbindelsen med formel VIII fremstilles *in situ* uten å isoleres, og så får reagere med en syre.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I

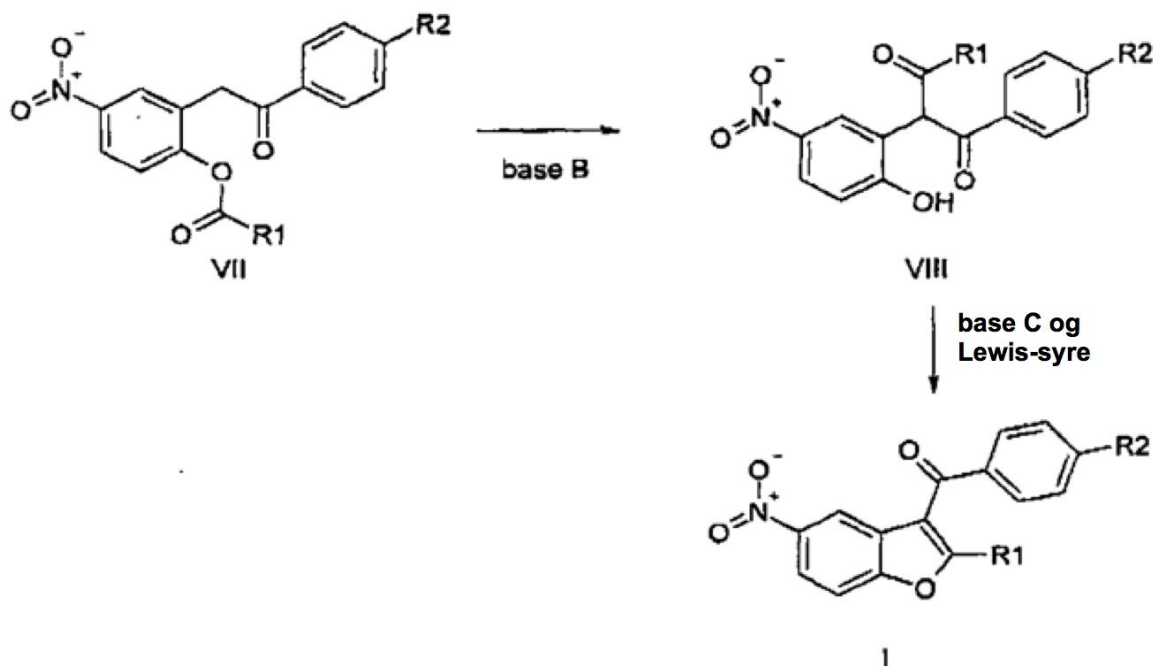


15 hvori

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
og salter derav,

20 som omfatter



- a) å behandle esteren med formel VII med en base B for erholdelse av 1,3-diketonet med formel VIII,
- b) å omdanne 1,3-diketonet med formel VII til forbindelsen med formel I ved anvendelse av en base C i kombinasjon med en Lewis-syre,
- hvor R1 og R2 i forbindelsene VII og VIII begge er som definert i formel I.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori

basen B er kaliumkarbonat, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydrid, kaliumhydrid, litium-bis(trimetylsilyl)amid, kalium-bis(trimetylsilyl)amid, natrium- eller kalium-tert-butoksid, natrium- eller kalium-tert.-pentoksid, litiumdiisopropylamid, tetraalkylammonium-hydroksid eller -acetat, hvor alkyl i alle alkylrester uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl eller dekyl og hvori en eller flere alkylrester kan være erstattet med benzyl, et 1,3-dialkylimidazoliumkarboksylat, hvori hver alkylrest uavhengig av de andre er metyl, etyl, propyl eller butyl og hvori karboksylat er acetat, propionat, butyrat, pivaloat eller valerat, 1,1,3,3-tetrametylguanidin, 2-tert.-butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin, 1,1,2,3,3-pentametylguanidin, 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en, 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en, 7-metyl-1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en, 1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en 2-tert.-butylimino-2-dietylamino-1,3-dimetylperhydro-1,3,2-diazafosforin,

basen C er trietylamin, tri-n-butylamin, tri-n-propylamin, N-metylimidazol, diisopropyletylamin eller spartein,

og

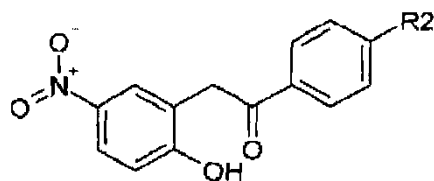
Lewis-syren er titantetraklorid (TiCl₄), aluminiumklorid (AlCl₃), sinkklorid (ZnCl₂), sinkbromid (ZnBr₂), jernklorider (FeCl₂ og FeCl₃), jernacetylacetonater (Fe[acac]₂) og

Fe[acac]₃), jernacetater (Fe[OAc]₂ og Fe[OAc]₃), mangandiklorid (MnCl₂), mangan-
 dibromid (MnBr₂), manganacetater (Mn[OAc]₂ og Mn[OAc]₃), manganacetyl-
 acetonater (Mn[acac]₃ og Mn[acac]₂), zirkoniumtetraklorid (ZrCl₄), skandiumtriflat
 (Sc[OSO₂CF₃]₃), skandiumtriklorid (ScCl₃), tinntetraklorid (SnCl₄), vismuttriflat
 5 (Bi[OSO₂CF₃]₃), indiumtriflat (In[OSO₂CF₃]₃) og ceriumtriklorid (CeCl₃).

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9 og/eller 10, hvori forbindelsen med formel VIII
 isoleres og så får reagere med en base C og en Lewis-syre.

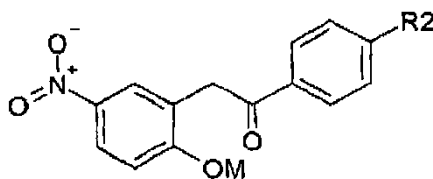
10 12. Fremgangsmåte ifølge krav 9 og/eller 10, hvori forbindelsen med formel VIII
 fremstilles *in situ* uten å isoleres og så får reagere med en base C og en Lewis-syre.

13. Fremgangsmåte ifølge et eller flere av kravene 2, 3 og 5 til 12, videre
 omfattende trinnet å gjenvinne den eventuelt gjenværende mengden av ikke-reagerte
 15 forbindelser med formel VII og VIII i reaksjonsblandingen ved alkalisk hydrolyse med
 vandige baser i form av det tilsvarende 2-(2-hydroksy-5-nitrofenyl)-1-aryl-etanon med
 formel IV



IV

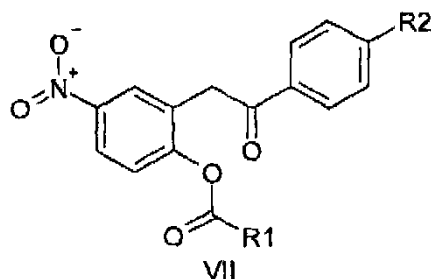
eller det tilsvarende natrium- eller kaliumsalt med formel V



V

20 hvori R2 i forbindelsene med formel IV og V er som definert i formel I.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VII

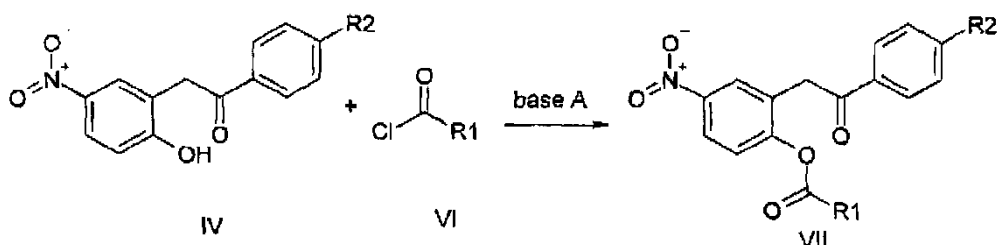


hvor

R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

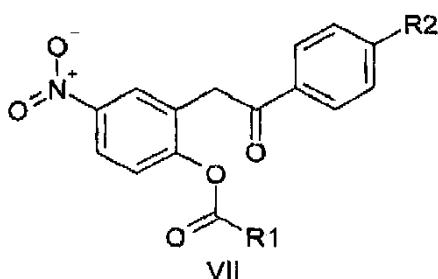
5 og salter derav,
som omfatter



å la en forbindelse med formel IV reagere med et syreklorid med formel VI i nærvær av en base A for erholdelse av esteren med formel VII,

10 hvor R1 og R2 i forbindelsene med formel IV og VI begge er som definert i formel I.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VII

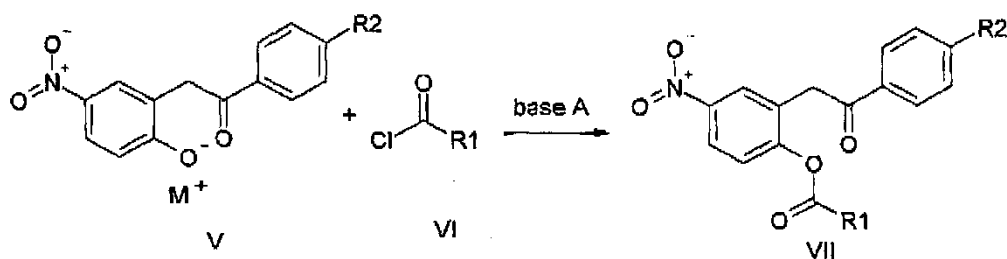


hvor

15 R1 er alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer eller sykloalkyl med 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer,

R2 er metoksy, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br eller $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

og salter derav,
som omfatter



å la en forbindelse med formel V reagere med et syreklorid med formel VI i nærvær av
 en base A for erholdelse av esteren med formel VII,
 hvori R1 og R2 i forbindelsene med formel V og VI begge er som definert i formel VII
 og M er Na eller K.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 14 eller 15, hvori
 basen A er trietylamin, diisopropyletylamin, tri-n-butylamin, pyridin, 4-dimetylamino-
 pyridin, NaOH, KOH, Na₂CO₃ og K₂CO₃.