

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 153**

51 Int. Cl.:
C07C 233/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10174006 .6**
96 Fecha de presentación: **01.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2251319**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

54 Título: **Proceso para preparar derivados del ácido benzoico**

30 Prioridad:
02.09.2005 JP 2005254744

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.04.2012

73 Titular/es:
**Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:
**Torisawa, Yasuhiro;
Abe, Kaoru;
Muguruma, Yasuaki;
Fujita, Shigekazu;
Ogawa, Hidenori;
Utsumi, Naoto y
Miyake, Masahiro**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 379 153 T3

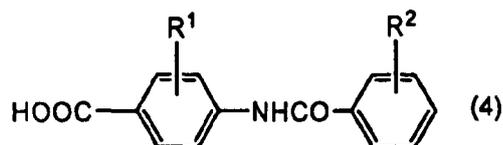
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar derivados del ácido benzoico.

Campo técnico

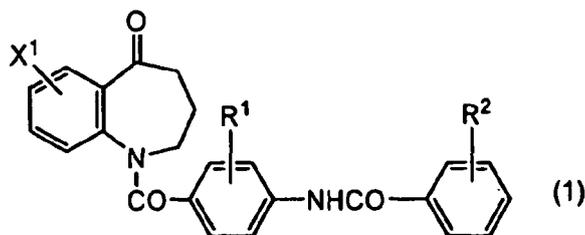
- 5 La presente invención concierne a un proceso para preparar compuestos intermedios adecuados para preparar compuestos benzacepínicos. Más particularmente, se refiere a un proceso para preparar compuestos intermedios de ácido benzoico de la fórmula (4):



en la que R¹ y R² son según se definió anteriormente, o sales de los mismos (en lo sucesivo, estos compuestos que incluyen sales se denominan ocasionalmente “compuestos de ácido benzoico (4)” o simplemente “compuestos (4)”).

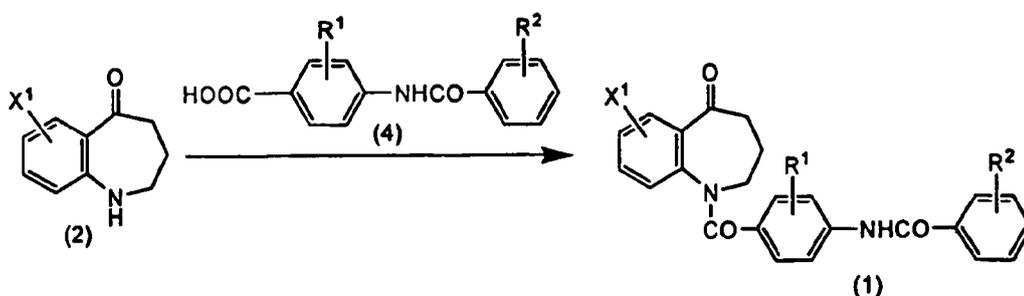
10 Antecedentes de la técnica

Se sabe que los compuestos de la fórmula (1)

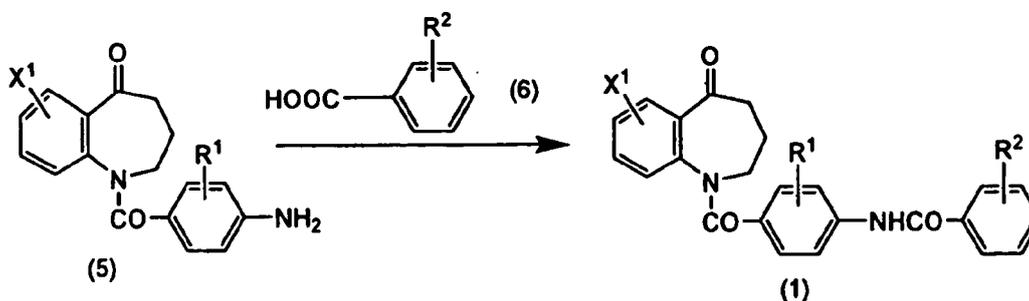


- 15 en la que X¹ es un átomo de halógeno, R¹ y R² son independientemente un grupo alquilo inferior o sales de los mismos (en lo sucesivo estos compuestos que incluyen sales se denominan ocasionalmente “compuestos benzacepínicos (1)” o simplemente “compuestos (1)”), son útiles como intermedios para preparar un compuesto benzacepínico farmacéuticamente activo con actividad antagonista de la vasopresina, por ejemplo, los compuestos (10) según se menciona a continuación (cotéjese el documento JP-A-4-154765).

20 También se sabe que los compuestos benzacepínicos (1) se han preparado mediante procesos según se muestra en los siguientes Esquemas de Reacción A y B (cotéjese el documento JP-A-4-154765 y Kazumi Kondo y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry 7 (1999), págs 1743-1754).

Esquema de Reacción A:

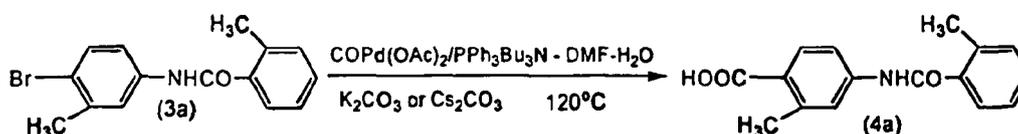
en la que R¹, R² y X¹ son según se definió anteriormente

Esquema de Reacción B:

en la que R¹, R² y X¹ son según se definió anteriormente.

- 5 Sin embargo, los procedimientos mostrados en los anteriores Esquemas de Reacción A y B no son adecuados para producir los compuestos deseados (1) a escala industrial. Esto es, el compuesto de partida (4) que se va a usar en el Esquema de Reacción A es difícilmente obtenible con un alto rendimiento y una elevada pureza, y por lo tanto, el procedimiento del Esquema de Reacción A no es adecuado como proceso industrial. Por otro lado, el procedimiento del Esquema de B no puede aportar los compuestos deseados (1) con un alto rendimiento y una elevada pureza, y por lo tanto no es adecuado como proceso industrial.

Adicionalmente se sabe que los compuestos de ácido benzoico de la anterior fórmula (4) son útiles como intermedios para preparar un compuesto benzacepínico farmacéuticamente activo con actividad antagonista de la vasopresina (cotéjese el documento JP-A-4-154765). Los compuestos de ácido benzoico (4) se preparan habitualmente mediante un proceso según se muestra en el siguiente Esquema de Reacción C (cotéjese Yasuhiro Torisawa y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10 (2000), págs. 2493-2495).

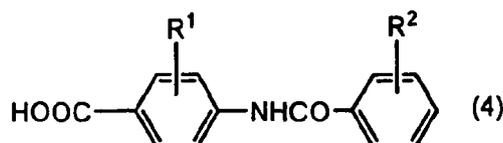
Esquema de Reacción C:**Desvelación de la invención**

- 20 Un objeto de la invención es proporcionar un proceso para producir compuestos intermedios de ácido benzoico (4) con un alto rendimiento y una elevada pureza a escala industrial.

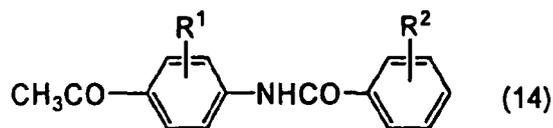
Tras un intenso estudio, los presentes inventores han averiguado que los compuestos deseados de la fórmula (4) o las sales de los mismos pueden producirse con un alto rendimiento y una elevada pureza a escala industrial mediante el proceso según se menciona a continuación.

Por lo tanto, la presente invención incluye las siguientes características.

- 25 1. Un proceso para producir un compuesto de ácido benzoico de la fórmula (4):



en la que R¹ y R² son según se definió anteriormente, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto amídico de la fórmula (14):



en la que R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , o una sal del mismo.

2. El proceso según el anterior 1, en el que compuesto de ácido benzoico (4) es el ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico, o una sal del mismo.

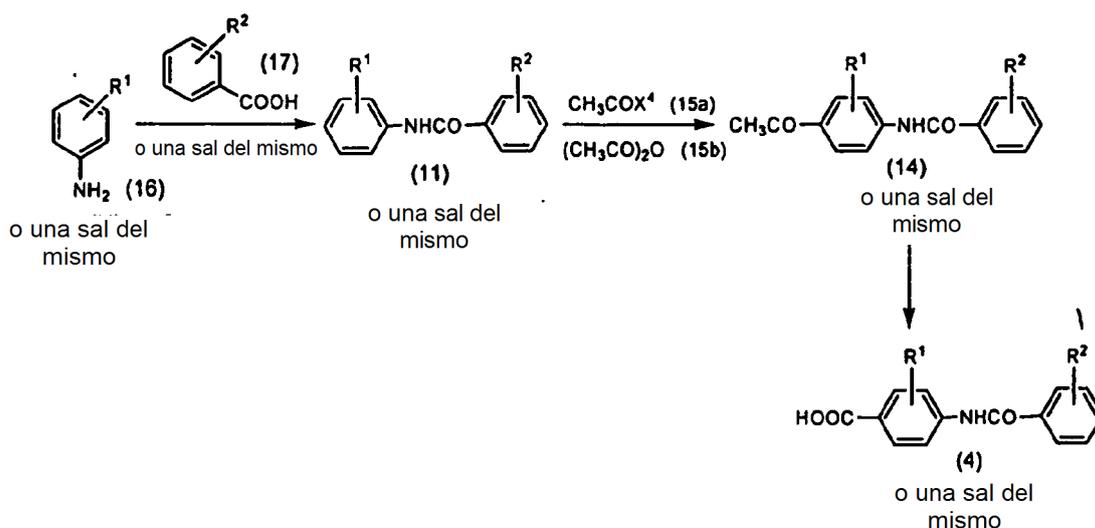
5 Descripción detallada de la invención

Los compuestos deseados de la fórmula (4) o las sales de los mismos pueden producirse con un alto rendimiento y una elevada pureza a escala industrial mediante los procesos según se menciona a continuación.

Los grupos alquilo C_1-C_6 de los residuos R^1 y R^2 anteriores incluyen un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, pentilo o hexilo. El R^1 preferido es el grupo metilo, y el R^2 preferido es el grupo metilo.

Los compuestos intermedios de ácido benzoico para la fórmula (4) o una sal de los mismos pueden prepararse oxidando un compuesto amídico (14) o una sal del mismo según se muestra en el siguiente Esquema de Reacción-I.

Esquema de Reacción-I:



15 en las que R^1 y R^2 y X^3 son según se definió anteriormente y X^4 es un átomo de halógeno. El átomo de halógeno para X^4 incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

La reacción del compuesto amínico (16) o una sal del mismo con el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo se lleva a cabo mediante una reacción convencional de formación del enlace amido. La reacción de formación del enlace amido puede llevarse a cabo en las condiciones de reacción de formación convencional del enlace amido, por ejemplo, (a) un proceso con un anhídrido de ácido mixto, es decir, un proceso que hace reaccionar el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo con un halocarboxilato de alquilo para formar un anhídrido de ácido mixto, y hacer reaccionar el resultante con el compuesto amínico (16) o una sal del mismo; (b) un proceso con un éster activado, es decir, un proceso que convierte el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo, en un éster activado tal como éster de p-nitrofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida o éster de 1-hidroxibenzotriazol, o en una amida activa con benzoxazolin-2-tiona, y hacer reaccionar el resultante con el compuesto amínico (16) o una sal del mismo; (c) un proceso con una carbodiimida, es decir, un proceso de condensación del compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo y el compuesto amínico (16) o una sal del mismo en presencia de un agente activador tal como dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC) o carbonildiimidazol; (d) otros procesos, es decir, un proceso que convierte el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo en un anhídrido carboxílico tratándolo con un agente deshidratante tal como anhídrido acético, y hacer reaccionar el resultante con el compuesto amínico (16) o una sal del mismo; un proceso de reacción entre un éster del compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo con un alcohol inferior

y el compuesto amínico (16) o una sal del mismo a elevada temperatura y a alta presión; un proceso de reacción entre un compuesto haluro de ácido del compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo, es decir, un haluro de ácido carboxílico, con el compuesto amínico (16) o una sal del mismo.

- 5 El anhídrido de ácido mixto usado en el anterior proceso con anhídrido de ácido mixto (a) se obtiene mediante la conocida reacción de Schötten-Baumann, y el producto de reacción se usa sin aislarlo de la mezcla de reacción para la reacción con el compuesto amínico (16) o una sal del mismo para dar el compuesto (11) o una sal del mismo.

La anterior reacción de Schötten-Baumann se lleva a cabo habitualmente en presencia de un compuesto básico.

- 10 El compuesto básico es cualquier compuesto convencional usado en la reacción de Schötten-Baumann e incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilnilina, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y bases inorgánicas tales como carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico), hidróxidos metálicos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico), hidruros (por ejemplo, hidruro potásico, hidruro sódico), metales alcalinos (por ejemplo, potasio, sodio), sales amídicas (amida sódica, amida potásica), alcoholatos metálicos (metilato sódico, etilato sódico). Estos compuestos básicos pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos.

La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de desde -20°C hasta 100°C, preferiblemente desde -10°C hasta 50°C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 5 minutos a 2 horas.

- 20 La reacción del anhídrido de ácido mixto así obtenido con el compuesto amínico (16) o una sal del mismo se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de desde -20°C hasta 150°C, preferiblemente desde -10°C hasta 50°C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 5 minutos a 5 horas.

- 25 El proceso con el anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo habitualmente en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente convencional que se usa habitualmente en el proceso de anhídrido de ácido mixto, e incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), éteres (por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dimetoxietano), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, triamida de hexametilfosfórico), o una mezcla de los mismos.

El halocarboxilato de alquilo usado en el proceso con el anhídrido de ácido incluye, por ejemplo, cloroformato de metilo, bromoformato de metilo, cloroformato de etilo, bromoformato de etilo y cloroformato de isobutilo.

- 35 En el proceso con el anhídrido de ácido mixto, el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo, el halocarboxilato de alquilo y el compuesto amínico (16) o una sal del mismo se usan habitualmente en cantidades equimolares, pero preferiblemente el halocarboxilato de alquilo y el compuesto de ácido carboxílico (17) o una sal de los mismos se usan cada uno en una cantidad de desde 1 hasta 1,5 moles por 1 mol del compuesto amínico (16) o una sal del mismo.

- 40 El proceso de condensación del compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo y el compuesto amínico (16) o una sal del mismo en presencia de un agente activador se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de un compuesto básico. El disolvente y el compuesto básico que se van a usar en este proceso son los mismos que los que se usan en el proceso de reacción de un haluro carboxílico y el compuesto amínico (16) en otros procesos (d). El agente activador se usa habitualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (16) o una sal del mismo. Cuando se usa WSC como agente activador, la reacción puede proceder ventajosamente añadiendo 1-hidroxibenzotriazol y/o un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) al sistema de reacción. La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de desde -20°C hasta 180°C, preferiblemente desde -10°C hasta 150°C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 5 minutos hasta aproximadamente 90 horas.

- 50 De entre los otros procesos (d), cuando se usa el proceso de reacción entre el compuesto amínico (16) o una sal del mismo y un haluro de ácido carboxílico, la reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente apropiado en presencia de un compuesto básico. El compuesto básico es cualquier compuesto convencional usado en la reacción de Schötten-Baumann según se mencionó anteriormente. El disolvente incluye, además de los disolventes usados en el anterior proceso con un anhídrido de ácido mixto, alcoholes (por ejemplo, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol), acetonitrilo, piridina, acetona, agua, N-metilpirrolidona, y similares. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos. La proporción de las cantidades del compuesto amínico (16) o una sal del mismo y el haluro del ácido carboxílico no está especificada, pero el compuesto amínico (16) o una sal del mismo se usa habitualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de desde 1 hasta 5 moles, por 1 mol del haluro de ácido carboxílico. La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de desde -20°C hasta 180°C, preferiblemente desde -10°C hasta

150°C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 5 minutos hasta 50 horas.

La reacción de formación del enlace amido en el anterior Esquema de Reacción-V también puede llevarse a cabo mediante reacción entre el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo y el compuesto amínico (16) o una sal del mismo en presencia de un agente de condensación tal como compuestos de fósforo (por ejemplo, cloruro de difenilfosfínico, cloridrato de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico). Estos agentes de condensación pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de un compuesto básico como el que se usó en la anterior reacción del haluro de ácido carboxílico y el compuesto amínico (16) o una sal del mismo a una temperatura de desde -20°C hasta 150°C, preferiblemente desde -10°C hasta 100°C, durante entre 5 minutos hasta 30 horas. El agente de condensación y el compuesto ácido carboxílico (17) o una sal del mismo se usan cada uno al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto amínico (16) o una sal del mismo.

En el anterior Esquema de Reacción-I, la reacción del compuesto (11) o una sal del mismo con el compuesto (15a) o (15b) para dar el compuesto (14) o una sal del mismo es la denominada reacción de Friedel-Crafts, que se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un ácido de Lewis.

El ácido de Lewis puede ser cualquier ácido de Lewis convencional que se use habitualmente en la reacción de Friedel-Crafts, e incluye, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro férrico, cloruro de estaño, tribromuro de boro, tetracloruro de titanio, ácido sulfúrico concentrado y ácido metansulfónico. Estos ácidos de Lewis pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más de los mismos. Los ácidos de Lewis se usan habitualmente en una cantidad de 1 a 6 moles por 1 mol del compuesto (11) o una sal del mismo.

El disolvente que se va a usar en dicha reacción incluye, por ejemplo, disulfuro de carbono, nitrometano, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, nitrobenzono, clorobenceno, o-diclorobenceno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetracloroetano), o una mezcla de los mismos.

El compuesto (15a) o (15b) se usa al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (11) o una sal del mismo. La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de desde 0°C hasta 120°C, preferiblemente desde 0°C hasta 70°C, durante entre 0,5 y 24 horas.

La reacción de conversión del compuesto (14) o una sal del mismo en el compuesto (4) o una sal del mismo se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente oxidante.

El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, terc-butanol, etilenglicol), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima, diglima), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletil cetona), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benzono, o-diclorobenceno, tolueno, xileno), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica), o una mezcla de los mismos.

El agente oxidante incluye ácidos hipohalogenados (por ejemplo, ácido hipocloroso, ácido hipoyodoso, ácido hipobromoso), hipohalitos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hipoclorito sódico, hipoyodito sódico, hipobromito sódico, hipoclorito potásico, hipoclorito cálcico, hipoyodito potásico, hipobromito potásico), permanganatos de metales alcalinos (por ejemplo, permanganato potásico), ácidos crómicos o sales de metales alcalinos de los mismos (por ejemplo, óxido de cromo (VI), dicromato sódico, dicromato potásico), ácido nítrico. Cuando se usan permanganatos de metales alcalinos, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato sódico o carbonato potásico. Cuando se usa ácido crómico o una sal de un metal alcalino del mismo, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido sulfúrico) o de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético). De entre los anteriores agentes oxidantes, son particularmente adecuados los ácidos hipohalogenados, los hipohalitos de metales alcalinos.

El agente oxidante se usa al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 10 moles, por 1 mol del compuesto (14) o una sal del mismo. La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de desde a -20°C hasta 50°C, preferiblemente desde -20°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, durante entre 1 y 30 horas.

Después de la reacción, el compuesto producido (11) o una sal del mismo, puede aislarse a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, seguido de procedimientos de aislamiento convencionales, tales como filtración, concentración, extracción. Adicionalmente, aquellos compuestos (11) o una sal de los mismos, el compuesto (12) o una sal del mismo, el compuesto (13) pueden purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante procedimientos de purificación convencionales tales como cromatografía en columna, recristalización. La recristalización puede realizarse usando un cristal de siembra, o alternativamente puede realizarse con carbono activo.

Cuando el compuesto (4) se produce mediante la reacción según se muestra en el Esquema de Reacción-I, puede

- convertirse en una sal del compuesto (4) tratándolo con un compuesto ácido o un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. El compuesto ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico). El compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico.

Aplicabilidad industrial

- Los deseados compuestos intermedios (4) o una sal de los mismos de la presente invención, que son útiles para preparar un compuesto farmacéuticamente activo 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina con actividad antagonista de la vasopresina, pueden producirse mediante las reacciones según se describió anteriormente con un alto rendimiento y una elevada pureza.

- Particularmente, según el proceso de la presente invención, el compuesto (4) o una sal del mismo puede obtenerse con un alto rendimiento y una elevada pureza sin realizar complicadas etapas de purificación, y además, la materia prima que se va a usar para la producción de los mismos, tal como el compuesto (16) o una sal del mismo, el compuesto (17) o una sal del mismo, y también los compuestos (15a), (15b) están todos disponibles comercialmente con elevada pureza, y por lo tanto, utilizando el proceso para la producción del compuesto (4) o una sal del mismo de la presente invención, puede obtenerse ventajosamente a escala industrial incluso mediante el procedimiento conocido según se muestra en el Esquema de Reacción A.

- Además, los procedimientos de la presente invención pueden llevarse a cabo sin muchos agentes reactivos, y por lo tanto, los compuestos (4) o sus sales pueden obtenerse con un coste menor que con los procedimientos conocidos. Por lo tanto, los procedimientos de la presente invención son adecuados para la producción de los compuestos (4) y sus sales a escala industrial.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- La presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero no deberían interpretarse como limitantes de la misma. Algunos ejemplos no cubiertos por el ámbito de las reivindicaciones se mantuvieron con propósitos ilustrativos.

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona:

- Se añade 7-cloro-1-p-toluensulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona (5 g) a ácido sulfúrico al 90% (p/p) (50 ml), y la mezcla se agita a entre 0°C y 10°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se añade a agua fría (50 mL) y después se neutraliza añadiendo gradualmente a la misma una disolución de hidróxido sódico (75 g) en una cantidad apropiada de agua prestando atención a la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se enfría hasta 25°C, y la suspensión amarillo verdosa resultante se extrae con tolueno (50 mL), y la capa orgánica se separa, se lava con agua (25 ml x 2) y se seca sobre sulfato sódico. Después de filtrar el sulfato sódico, el filtrado se concentra a presión reducida para dar unos cristales amarillo claro. Los cristales se someten a una deshidratación azeotrópica con tolueno con objeto de eliminar una ligera cantidad de agua para dar 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona con un contenido en humedad de menos de 100 ppm (2,5 g, rendimiento del 89%, p. f. 103-104°C).

- La 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona se recrystaliza adicionalmente en metanol/agua (7:3) para dar unas agujas amarillo pálido. La 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona así obtenida tiene los siguientes datos físicos: (1) datos del espectro de RMN, (2) datos del espectro de IR, (3) datos del espectro de EM.

(1) espectro de RMN:

- ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,18 (tt, J = 7,1 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (td, J = 6,6Hz, J = 4,6 Hz, 2H), 4,62 (br s, 1H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J, 8,7Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

(2) espectro de IR

IR (KBr): 3365, 2963, 2933, 1655, 1607, 1287, 842, 820 cm⁻¹

(3) espectro de EM

- EM (EI): m/z = 195 (M⁺).

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno:

- Se disuelve 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (80 g) en ácido acético (500 mL), y al mismo se añade una disolución de bromo (19,0 ml) en ácido acético (40 mL) con agitación y enfriamiento con hielo durante un periodo de aproximadamente una hora, durante el cual la mezcla se enfría a una temperatura interna menor de 20°C (temperatura interna media: 10-15°C) desde que la temperatura aumenta. La mezcla de reacción se agita de forma continuada hasta el día siguiente. La suspensión resultante se añade a agua helada, y los cristales resultantes se recogen mediante filtración, se lavan con agua y se secan a 60°C. El resultante se recrystaliza en metanol-agua para dar 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno (105,0 g), agujas blancas (rendimiento del 97%, p. f. 144,5-146,0°C)

El 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno así obtenido tiene el siguiente espectro de RMN:

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,39$ (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 7,24-7,56 (m, 8H).

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno:

- Se disuelve m-toluidina (1.772 g) en acetona (3,5 L), y a la misma se añade una disolución de hidróxido sódico (648 g) en agua (6,25 L), y la mezcla se enfría hasta aproximadamente 20°C. A la mezcla se añade cloruro de o-metilbenzoilo (2.507 g) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos con agitación, mediante lo cual la temperatura de la mezcla de reacción aumenta hasta aproximadamente 60°C. Después de agitar durante aproximadamente una hora, la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 10°C y los cristales resultantes se recogen mediante filtración. El producto cristalino se lava 2 veces con metanol/agua (4:1, 3,75 L), y se seca aproximadamente a 60°C para dar el producto deseado (3.530 g, rendimiento del 96,62%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,37$ (3H, s), 2,50 (3H, s), 6,96 (1H, br, d, $J=7,2$ Hz), 7,20-7,29 (3H, m), 7,35 (2H, br, t, $J=7,4$ Hz), 7,43-7,52 (3H, m), p. f. 144,8-145,8°C, prismas incoloros.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)acetofenona:

- Se suspende 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (1.500 g) en o-diclorobenceno (4,5 L), y la mezcla se enfría hasta aproximadamente 5°C, y a la misma se añade poco a poco cloruro de aluminio (3.556 g) (la temperatura de la mezcla de reacción aumenta hasta 35°C). La mezcla se enfría de nuevo hasta aproximadamente 5°C, y a la misma se añade cloruro de acetilo (571 mL) poco a poco con un intervalo de 20 minutos en cada cantidad de 1/4 del volumen de la misma. A continuación, la mezcla se agita de forma continuada durante aproximadamente 5 horas aproximadamente a 10°C para completar la reacción. La mezcla de reacción resultante se añade lentamente a un recipiente que contiene hielo (15 kg) prestando atención a la reacción exotérmica y a la evaporación. La capa orgánica se separa y se lava dos veces con una disolución de hidrogenocarbonato sódico acuoso al 5% (7,5 L) que se ha calentado previamente a 50°C. La capa orgánica así obtenida se calienta hasta 40°C y a la misma se añade metanol (0,75 L) y una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% (675 mL). Después de agitar, la capa orgánica se separa y se lava tres veces con agua (4,5 L, aproximadamente a 50°C) y después se enfría hasta aproximadamente 5°C. El resultante se enfría de forma continua durante aproximadamente 3 horas, y los cristales resultantes se separan mediante filtración y se secan aproximadamente a 60°C para dar el compuesto deseado (1189 g, rendimiento del 66,8%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,50$ (3H, s), 2,56 (6H, s), 7,25 (1H, br, t, $J=7,2$ Hz), 7,27 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,37 (1H, br, t, $J=7,3$ Hz), 7,43 (1H, br, s), 7,47 (1H, br, d, $J=7,1$ Hz), 7,65, (1H, br, d, $J=8,1$ Hz), 7,72 (1H, br, s), 7,76 (1H, d, $J=8,1$ Hz), p. f. 101,3-102,1°C, prismas incoloros.

Ejemplo de Referencia 5

Preparación de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)-acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona:

- Se suspende 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (136,5 g) en nitroetano (137 mL), y al mismo se añade lentamente cloruro de aluminio (403,9 g) bajo enfriamiento con hielo de forma que no se superen los 60°C. La mezcla se enfría por debajo de 20°C, y a la misma se añade cloruro de cloroacetilo (136,8 g), y la mezcla se agita aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 7,5 horas para completar la reacción. A la mezcla de reacción se añade lentamente agua helada (1,36 L) de forma que no se superen los 50°C, y después se extrae con tolueno (0,68 L). La capa de tolueno se lava con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso (0,68 L) y una disolución salina saturada (0,68 L), por este orden. Una parte de la disolución resultante de tolueno se separa y se somete al siguiente procedimiento, mientras que las partes remanentes de la disolución de tolueno se usan en el procedimiento del Ejemplo de Referencia 6.

Una parte de la disolución de tolueno así separada se concentra a sequedad a presión reducida para dar una

mezcla de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona con el siguiente espectro de RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,50 (3H, s), 2,57 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,26 (1H, br, t, J=7,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,38 (1H, br, t, J=7,5 Hz), 7,48 (1H, br, d, J=7,8 Hz), 7,49 (1H, br, s), 7,68, (1H, br, d, J=9 Hz), 7,70 (1H, br, s), 7,72 (1H, d, J=9 Hz).

5 Ejemplo de Referencia 6

Preparación de una mezcla de cloruro de 1-{2-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio y cloruro de 1-{2-[4-metil-2-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio:

A la disolución de tolueno obtenida en el anterior Ejemplo de Referencia 5 se añade piridina (143,8 g) y la mezcla se agita a 60-78°C durante aproximadamente 4,5 horas para completar la reacción. La mezcla de reacción se agita bajo enfriamiento con hielo durante aproximadamente una hora, y los cristales resultantes se separan mediante filtración. Los cristales resultantes se lavan con tolueno y se secan aproximadamente a 60°C para dar la mezcla deseada de producto (207,3 g, rendimiento del 89,8%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,41 (3H, s), 2,50 (3H, s), 6,45 (2H, s), 7,33 (1H, br, t, J=7 Hz), 7,34 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,44 (1H, br, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1H, br, d, J=7,5 Hz), 7,81 (1H, br, s), 7,89 (1H, br, d, J=8,1 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,28 (2H, dd, J=6,6, 7,5 Hz), 8,74 (1H, br, t, J=7,5 Hz), 9,06 (2H, br, d, J=6,6 Hz), 10,75 (1H, br, s).

Ejemplo 1

Preparación de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona:

Se introducen 2-bromo-5-(2-metilbenzoilamino)tolueno bien seco (3,2 g, 10,5 mM) y 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona (1,8 g, 9,2 mM) en un recipiente de reacción, y al mismo se añaden 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU) (2,5 mL) y N,N-dimetilformamida (DMF) (6 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente. A la disolución así obtenida se añaden trifetilfosfina (221 mg) y Pd(OAc)₂ (23,5 mg, 0,105 mM), y la mezcla se calienta bajo monóxido de carbono a 125°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, y en la misma se burbujea gas argón para descargar el exceso de monóxido de carbono. A continuación, a la mezcla se añade acetato de etilo (150 mL) y una disolución acuosa de NaOH 0,5 M (50 mL) para dividirlo en dos fases. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico diluido y después con una disolución salina saturada, y se seca sobre sulfato magnésico. Después de filtrar el sulfato magnésico, el filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano) para dar la deseada 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona (3,5 g) como un polvo cristalino blanco amarillento pálido (rendimiento del 85%, pureza del 99,1%, p. f. 134-142°C),

La 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona así obtenida tiene los siguientes datos físicos; (1) datos del espectro de RMN, (2) datos del espectro de IR, (3) datos del espectro de EM.

(1) espectro de RMN:

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 100°C): δ = 1,98 (tt, J=6,6 Hz, J=6,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,78 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,87 (t, J=6,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 9,96 (brs, 1H)

(2) espectro de IR

IR (KBr): 3296, 2964, 2926, 1683, 1638, 1610, 1401, 1297, 836, 739 cm⁻¹

(3) espectro de EM

EM (EI): m/z = 446 (M⁺),

La pureza se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) en las siguientes condiciones:

Detector: absorciómetro ultravioleta (UV 254 nm), columna: YMC-Pack ODS-AA-312, temperatura de la columna: aproximadamente 25°C, fase móvil: disolución de acetonitrilo/agua/ácido fosfórico (700:300:1),

45 Ejemplo 2

Preparación de 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina:

Se suspende 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-5-ona (3,2 g, 7,1 mM en metanol (27 mL), y a la misma se añade de una vez borhidruro sódico cristalino (96 mg = 2,5 mM), y la mezcla se hace reaccionar durante aproximadamente una hora. A la mezcla de reacción se añade gota a gota ácido

clorhídrico diluido al 0,5% (9,3 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, y después se enfría. Los cristales precipitados se separan mediante filtración, y se secan a temperatura ambiente para dar la deseada 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina (2,97 g) como un polvo blanco (rendimiento del 92%, p. f. 224,5-225,5°C),

- 5 La 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina pura se obtiene recristalizando el producto anterior en metanol/agua (4:1). El producto así obtenido es un polvo cristalino blanco (rendimiento de recristalización, 90%, pureza mayor del 99,5%, p. f. 226-227,5°C),

La 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina así obtenida tiene los siguientes datos físicos; (1) datos del espectro de RMN, (2) datos del espectro de IR, (3) datos del espectro de EM y (4) datos del espectro de difracción de rayos X de polvo.

- 10

(1) espectro de RMN:

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 100°C): principal isómero conformacional δ = 1,49 (br ddd, $J=11,3$ Hz, $J=11,3$ Hz, $J=11,3$ Hz, 1H), 1,74 (br d, $J=11,3$ Hz, 1H), 1,95 (br ddd, $J=11,3$ Hz, $J=11,3$ Hz, $J=11,3$ Hz, 1H), 2,11 (br d, $J=11,3$ Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,68 (br dd, $J=11,3$ Hz, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,64 (br d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,90 (br d, $J=11,3$ Hz, 1H), 5,70 (br d, $J=4,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,2$ Hz, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,37 (dd, $J=7,3$ Hz, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

(2) espectro de IR

IR (KBr): 3397, 3221, 2926, 1657, 1622, 1609, 1395, 1304, 1094, 866, 827, 745 cm^{-1}

- 20 (3) espectro de EM

EM (FAB): m/z = 449 (M^+)

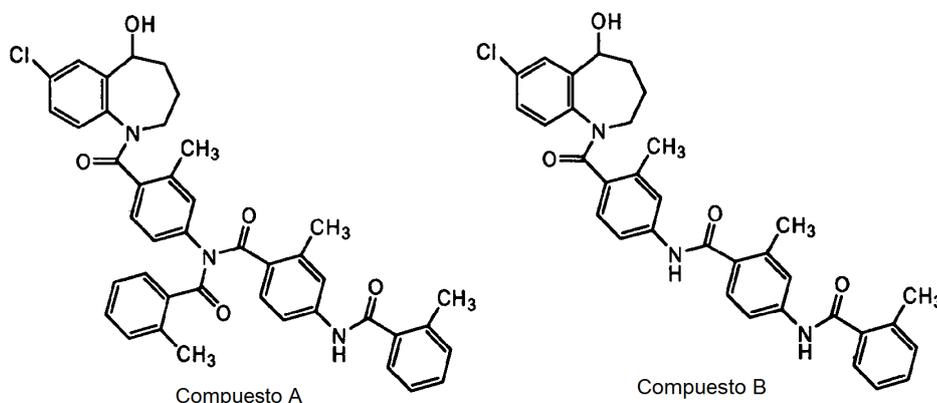
(4) espectro de difracción de rayos X de polvo

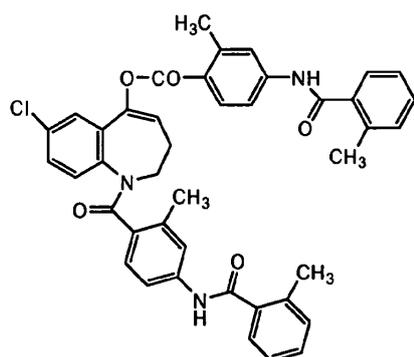
2θ = 4,7, 15,4, 18,7, 21,7, 23,5°,

- 25 La pureza se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) en las siguientes condiciones:

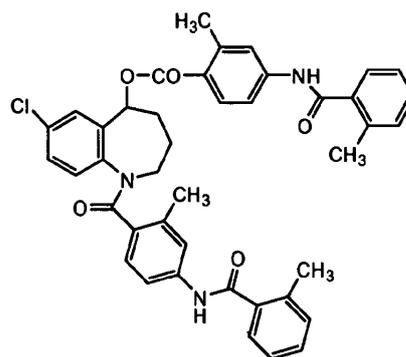
Detector: absorciómetro ultravioleta (UV 254 nm), columna: YMC-Pack ODS-A A-312, temperatura de la columna: aproximadamente 25°C, fase móvil: disolución de acetonitrilo/agua/ácido fosfórico (500:500:1) o disolución de acetonitrilo/agua/ácido fosfórico (700:300:1).

- 30 En el anterior procedimiento se obtienen ocasionalmente los siguientes compuestos (A), (B), (C) y (D) o sus sales en una cantidad del 0,01 al 0,03% en peso, respectivamente, además de la anterior 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina o una sal de la misma. Estos compuestos pueden separarse fácilmente de la misma manera que en la separación del compuesto (10) o una sal del mismo, según se mencionó anteriormente. Estos compuestos también muestran actividad antagonista de la vasopresina, y son útiles como antagonistas de la vasopresina.





Compuesto C



Compuesto D

El espectro de RMN del Compuesto (A):

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (1H, m), 1,75 (1H, br), 1,93 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36 (6H, s), 2,68 (1H, t, J=12 Hz), 4,60 (1H, m), 4,85 (1H, m), 5,69 (1H, m), 6,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,78 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=2,7 Hz), 6,91 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,54 (4H, m), 7,64 (1H, m), 7,68 (1H, m), 10,40 (1H, s)

El espectro de RMN del Compuesto (B):

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (1H, m), 1,76 (1H, br), 1,93 (1H, m), 2,11 (1H, br), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,68 (1H, t, J=12 Hz), 4,65 (1H, m), 4,90 (1H, m), 5,70 (1H, d, J=4,5 Hz), 6,74 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,76 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,7 Hz, J=8,1 Hz), 7,23-7,50 (7H, m), 7,59-7,73 (3H, m), 10,13 (1H, s), 10,39 (1H, s)

El espectro de RMN del Compuesto (C):

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,34 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,66 (1H, m), 2,93 (2H, m), 4,83 (1H, m), 6,26 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,14 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=2,3 Hz), 7,27-7,51 (8H, m), 7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,66 (1H, m), 7,81 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,82 (1H, dd, J=2,1 Hz, J=9,4 Hz), 8,24 (1H, d, J=9,4 Hz), 10,25 (1H, s), 10,66 (1H, s)

El espectro de RMN del Compuesto (D):

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 160°C): δ = 1,93 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,50 (1H, m), 3,94 (1H, m), 6,21 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=3,3 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=2,7 Hz), 7,21-7,43 (8H, m), 7,28 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=2,1 Hz), 7,69 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 9,59 (1H, br, s), 9,89 (1H, br, s)

Ejemplo 3

Preparación del ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

25 Se disuelve 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)acetofenona (1.000 g, 3,74 moles) en alcohol isopropílico (5 L) calentando a entre 50 y 60°C. La disolución se enfría por debajo de 5°C, a la misma se añade gota a gota una disolución acuosa de hipoclorito sódico al 12% (p/p) (7.665 g, 25,8 moles como cloro activo (Cl)) prestando atención a no superar los 10°C (durante aproximadamente 1,5 horas). La mezcla se agita durante una hora para completar la reacción. A la mezcla de reacción se añade hidrogenosulfito sódico (187 g, 1,80 moles) y la mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos. A la mezcla se añade agua (4 L) y tolueno (5 L), y la mezcla se agita bien, y la mezcla se deja reposar para que se separe en dos capas. A la capa acuosa así separada se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (1,4 L) y la mezcla se enfría por debajo de 20°C, y los cristales precipitados se separan mediante filtración. Los cristales se suspenden en agua (3 L) para lavarlos. El producto se recoge mediante filtración y se seca a 60°C para dar un producto bruto (1.369 g, 135,9%). Una parte de este producto bruto (600 g) se 35 recristaliza en metanol (12,6 L) y se seca a 60°C para dar el producto deseado (341 g, rendimiento del 77,2%, pureza mediante HPLC del 99,8%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (br, t, J=7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,41 (1H, br, t, J=7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,68 (1H, br, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, br, s), p. f. 231,3-232,6°C, polvo blanco.

40 La pureza se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) en las siguientes condiciones:

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-Pack ODS-A A-312, fase móvil: disolución de laurilsulfato sódico de 3 mmol/L/acetonitrilo/ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de la columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

Ejemplo 4

5 Preparación del ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

La mezcla de isómeros cloruro de 1-{2-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)-fenil]-2-oxoetil}piridinio y cloruro de 1-{2-[4-metil-2-(2-metilbenzoilamino)fenil]-2-oxoetil}piridinio obtenida en el anterior Ejemplo de Referencia 6 (207,3 g, 0,544 moles) se suspende en metanol (0,4 L) y a la misma se añade una disolución de hidróxido sódico (52,5 g, 1,31 moles) en agua (0,6 L), y la mezcla se agita a 60-76°C durante aproximadamente 4 horas para completar la reacción. A la mezcla de reacción se añade ácido clorhídrico concentrado (0,108 L) a la misma temperatura para ajustar el pH=1. La mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo durante una hora, y los cristales precipitados se separan mediante filtración. Los cristales resultantes se lavan con agua y se secan aproximadamente a 60°C para dar el producto bruto (125,5 g, rendimiento del 85,6%). Una parte de este producto bruto (20 g) se recrystaliza en metanol (340 mL) y se seca a 60°C para dar el producto deseado (12,1 g, rendimiento del 60,5%, pureza mediante HPLC del 99,7%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (br, t, J=7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,41 (1H, br, t, J=7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,68 (1H, br, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, br, s), p. f. 231,3-232,6°C, polvo blanco.

La pureza se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) en las siguientes condiciones:

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-Pack ODS-A A-312, fase móvil: disolución de laurilsulfato sódico de 3 mmol/L/acetonitrilo/ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de la columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

Ejemplo 5

25 Preparación del ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

A una disolución de 3-(2-metilbenzoilamino)tolueno (50,0 g, 0,222 moles) en cloruro de metileno (50 mL) que se enfría hasta 3°C se añade cloruro de aluminio (88,8 g, 0,666 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. La mezcla se enfría hasta 3°C, y a la misma se añade gota a gota cloruro de oxalilo (25,2 mL, 0,289 moles) a 3-7°C. La mezcla se agita a 2-7°C durante 5 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno (100 mL), y a la misma se añade agua helada para extinguir la reacción. Después de destilar el cloruro de metileno, la suspensión acuosa resultante se pone a reflujo durante 30 minutos y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Los cristales resultantes se separan mediante filtración y los cristales húmedos se secan a 60°C para dar el producto bruto (58,33 g). Al producto bruto (29,17 g) se añade una disolución acuosa de hidróxido sódico de 2,5 mol/L (400 mL) y tolueno (100 mL), y la materia insoluble se elimina mediante filtración y después se separa en dos capas. La capa acuosa se lava dos veces con tolueno (100 mL) y se neutraliza con ácido clorhídrico de 6 mol/L (300 mL). Los cristales precipitados se separan mediante filtración y se secan a 60°C y después se recrystalizan en metanol (540 mL) para dar el producto deseado (19,67 g, rendimiento del 65,8%, pureza mediante HPLC del 99,4%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (br, t, J=7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,41 (1H, br, t, J=7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,68 (br, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 10,50 (1H, s), 12,6 (1H, br, s), p. f. 231,3-232,6°C, polvo blanco.

La pureza se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) en las siguientes condiciones:

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-Pack ODS-A A-312, fase móvil: disolución de laurilsulfato sódico de 3 mmol/L/acetonitrilo/ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de la columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

Ejemplo 6

Preparación del ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico:

Se concentra una disolución de tolueno de una mezcla de 2-cloro-2'-metil-4'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona y 2-cloro-4'-metil-2'-(2-metilbenzoilamino)acetofenona obtenida en el anterior Ejemplo de Referencia 5, y al residuo se añade alcohol isopropílico (volumen doble). A la mezcla se añade gota a gota una disolución acuosa de hipoclorito sódico (el doble de la cantidad molar) a 10-20°C. Una vez completada la reacción (entre 30 minutos y una hora), la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico, y los cristales precipitados se separan mediante filtración para

ES 2 379 153 T3

dar un producto bruto de ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico con un rendimiento del 86-100%. Este producto bruto se recristaliza en metanol para dar el producto deseado (rendimiento del 57%, pureza mediante HPLC del 99,3 %).

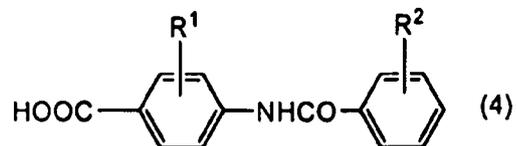
5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 7,31 (br, t, J=7,1 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,41 (1H, br, t, J=7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,68 (1H, br, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 10,50 (1 H, s), 12,6 (1H, br, s), p. f. 231,3-232,6°C, polvo blanco.

La pureza se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) en las siguientes condiciones:

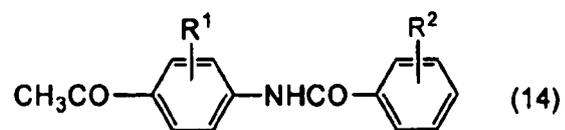
10 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda, 254 nm), YMC-Pack ODS-A A-312, fase móvil: disolución de laurilsulfato sódico de 3 mmol/L/acetonitrilo/ácido fosfórico 600:400:1), temperatura de la columna: a una temperatura constante de aproximadamente 25°C.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto de ácido benzoico de la fórmula (4):



5 en la que R¹ y R² son independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto amídico de la fórmula (14):



en la que R¹ y R² según se definió anteriormente, o una sal del mismo.

10 2. El proceso según la reivindicación 1, en el que compuesto de ácido benzoico (4) es el ácido 2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoico, o una sal del mismo.