

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 062**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

C07C 67/313 (2006.01)

C07C 69/716 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09762446 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2298763**

54 Título: **Procedimiento de producción de un compuesto de 1-bifenilmetilimidazol**

30 Prioridad:

09.06.2008 JP 2008150686

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

08.07.2015

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SATO, KOJI;
YAGI, TSUTOMU;
SAKURATANI, KENJI y
TANI, YUICHIRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 540 062 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un compuesto de 1-bifenilmetilimidazol

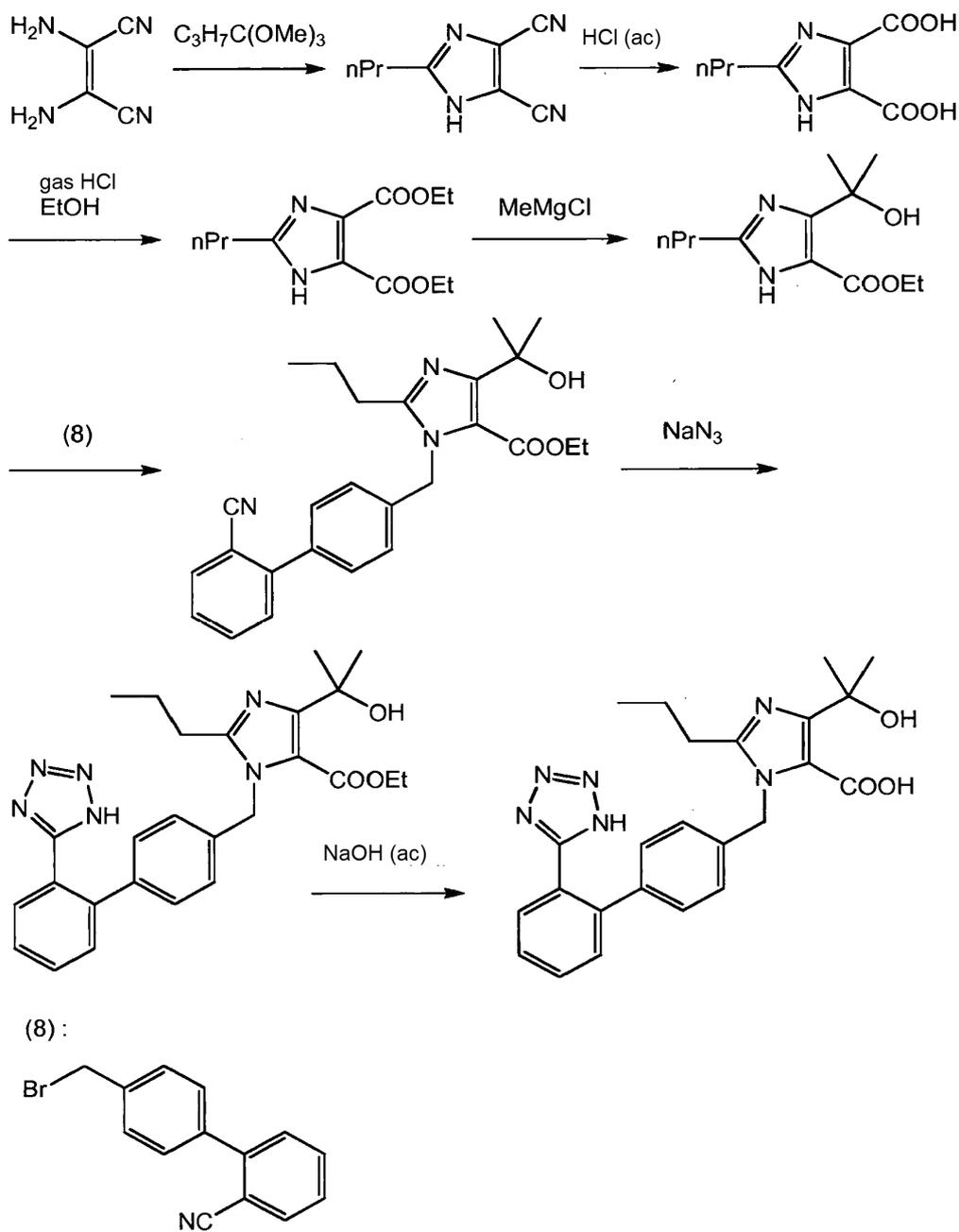
Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de producción de un compuesto de 1-bifenilmetilimidazol [preferentemente el siguiente Compuesto (13a)] que tiene una actividad antagonista del receptor de la angiotensina II superior, o un intermedio del mismo.

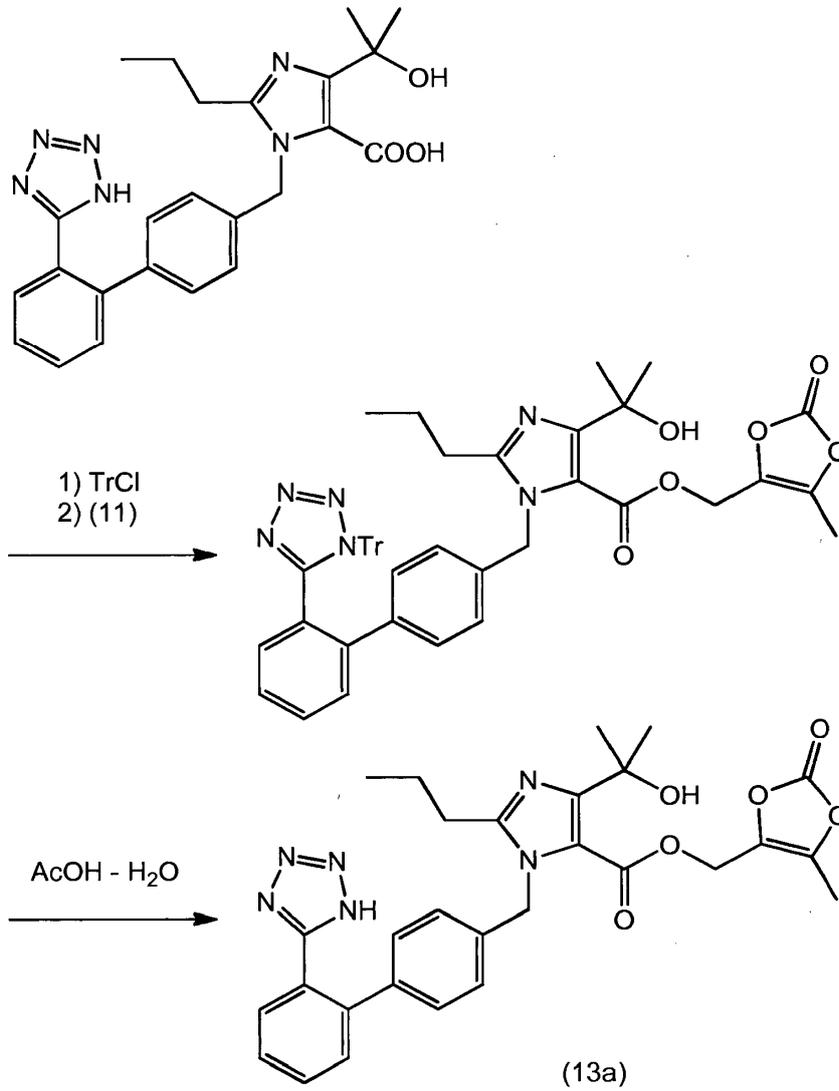
Antecedentes de la técnica

10 Se conoce el Procedimiento V (véase la Referencia no de patente 1) o el Procedimiento W (véase el Ejemplo 79 de la Referencia de patente 1) como un procedimiento de producción de un compuesto de 1-bifenilmetilimidazol que tiene una actividad antagonista del receptor de la angiotensina II.

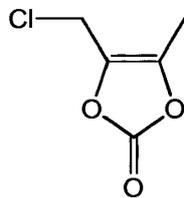
Procedimiento V (1)



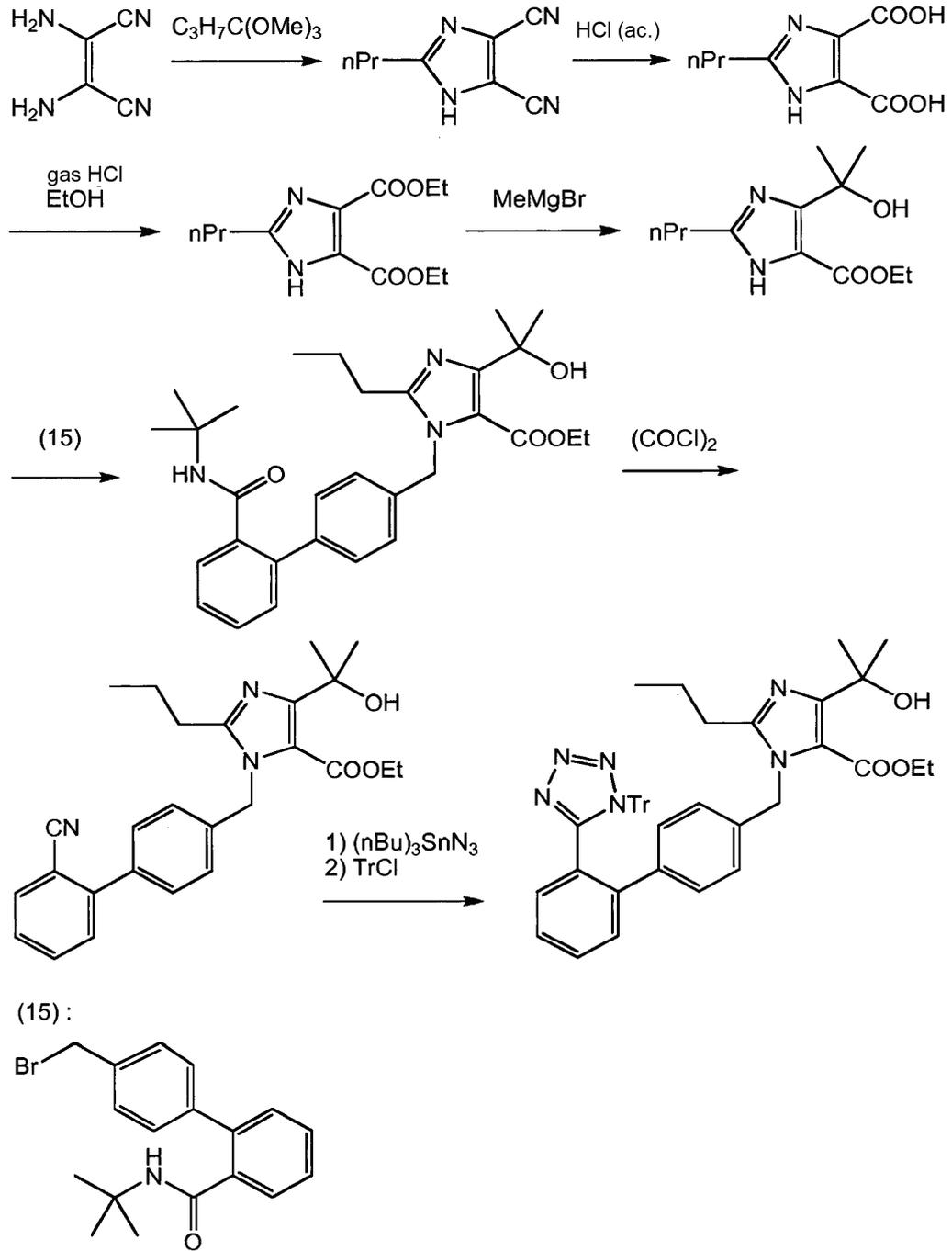
Procedimiento V (2)



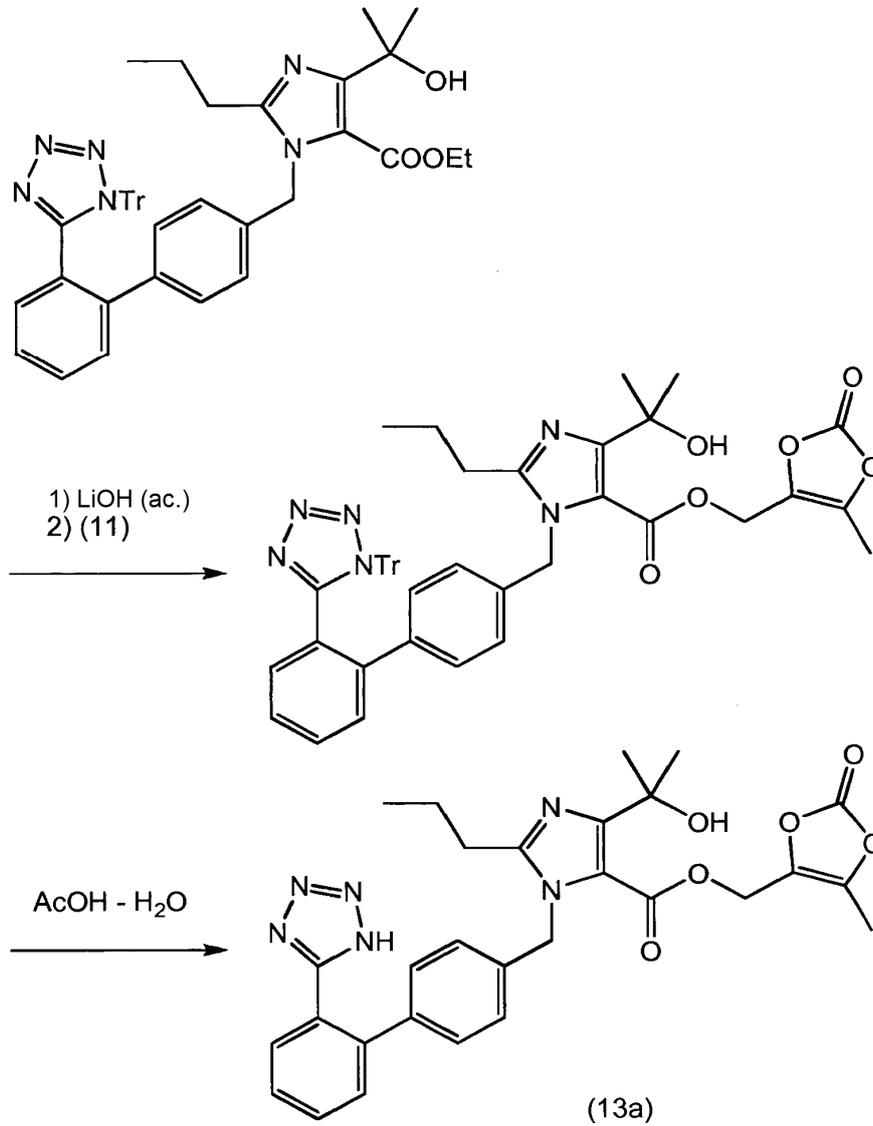
(11):



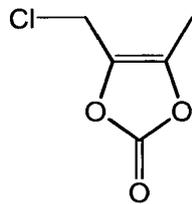
Procedimiento W (1)



Procedimiento W (2)

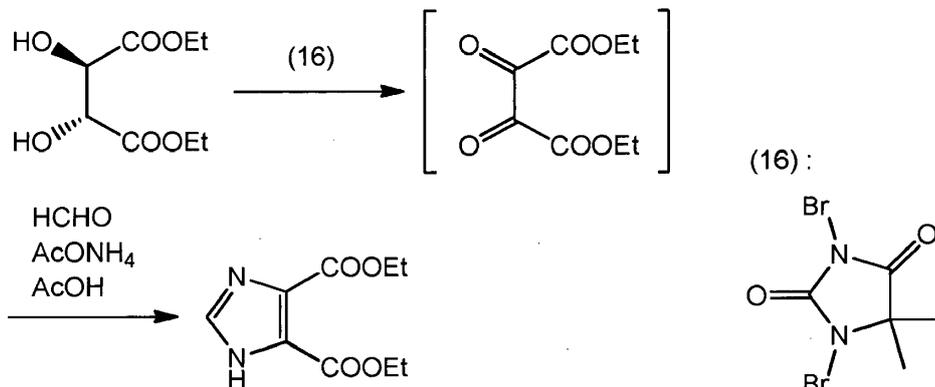


(11):



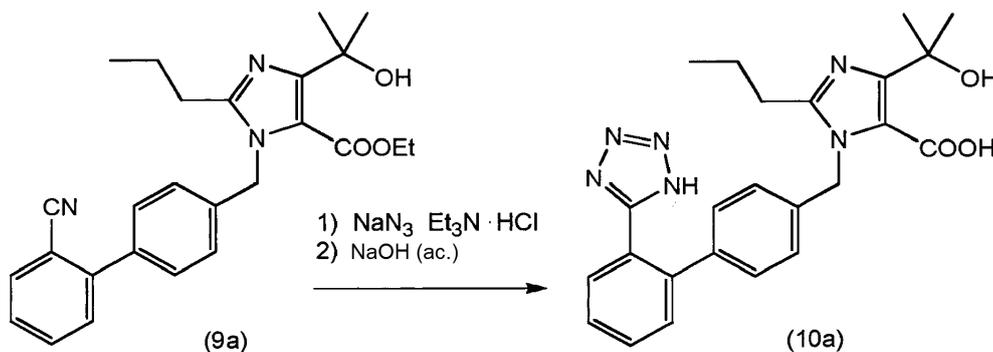
El Procedimiento X se conoce como un procedimiento para producir un compuesto imidazol usando diéster del ácido tartárico (véase la Referencia de patente 2).

Procedimiento X



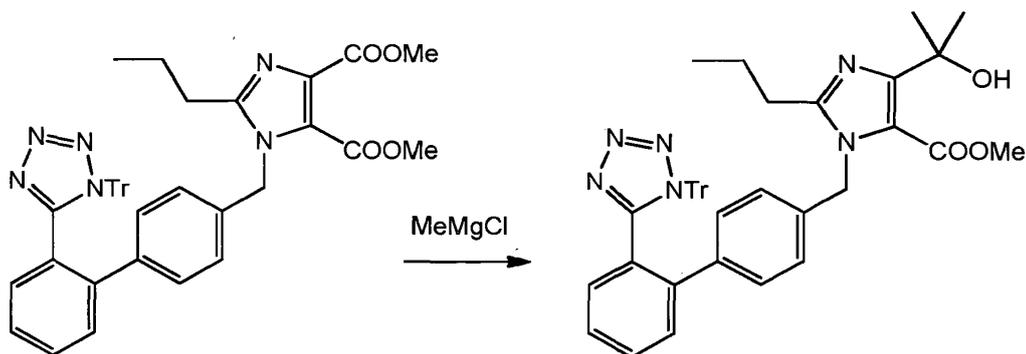
5 El Procedimiento Y se conoce como un procedimiento para producir un compuesto de 1-(tetrazolilbifenilmetil)imidazol a partir de un compuesto de 1-(cianobifenilmetil)imidazol (véase la Referencia de patente 3).

Procedimiento Y



10 El Procedimiento Z se conoce como un procedimiento para producir un compuesto de 1-bifenilmetil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazol a partir de un compuesto de 1-bifenilmetil-4-metoxicarbonilimidazol (véase la Referencia de patente 4).

Procedimiento Z



15 Desde un punto de vista industrial, se desea un procedimiento de producción que sea superior en cuanto a que la reacción se desarrolle de forma eficiente en un recipiente de reacción industrial, tal como un reactor; que tenga un rendimiento total elevado; que tenga una alta selectividad de reacción; que proporcione el compuesto deseado con alta pureza; que tenga un pequeño número de etapas de reacción; que la reacción sea segura; y similares.

Referencias de la técnica anterior

Referencias de patente

20 Referencia de patente 1: JP (Toku-Kou-Hei) 7-121918 (la Patente de Estados Unidos correspondiente: US 5616599)

Referencia de patente 2: JP (Toku-Kai) 2004-217542

Referencia de patente 3: JP 3521304

Referencia de patente 4: Folleto de publicación de patente internacional WO 2007/047838

Referencia no de patente

- 5 Referencia no de patente 1: Annual Report of Sankyo Research Laboratories, 2003, vol. 55, pág. 1-91

Divulgación de la invención

Objeto de la invención

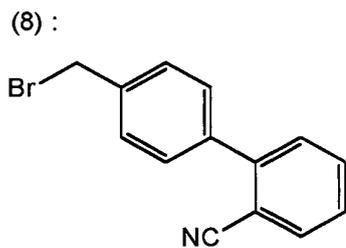
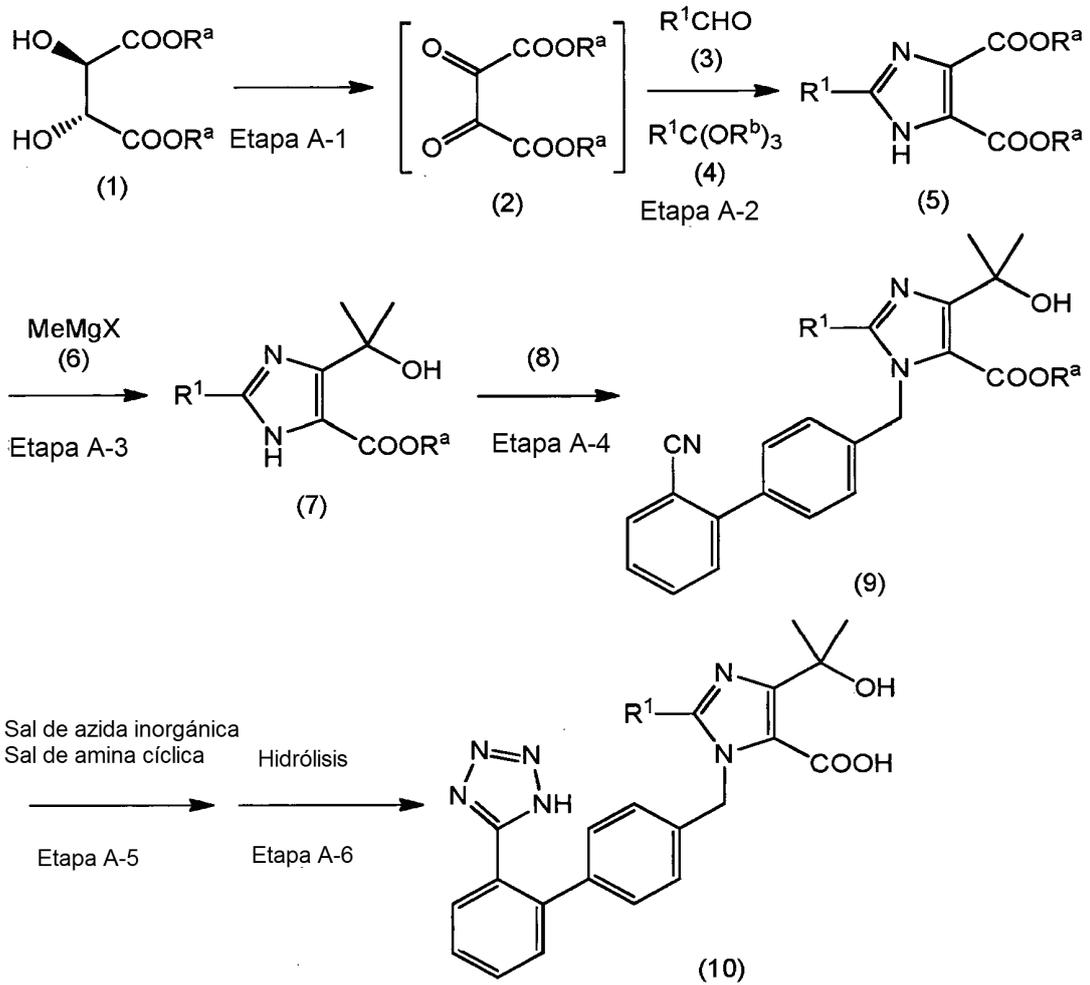
- 10 Como resultado de realizar exhaustivos estudios sobre un procedimiento para producir un compuesto 1-bifenilmetilimidazol [preferentemente el siguiente Compuesto (13a)] o un intermedio del mismo, los inventores de la presente invención descubrieron que el procedimiento de producción novedoso de la presente invención es superior a los procedimientos de producción conocidos desde un punto de vista industrial. La presente invención se completó en base a los hallazgos anteriores.

Medios para conseguir el objeto

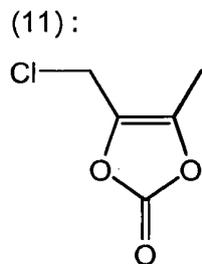
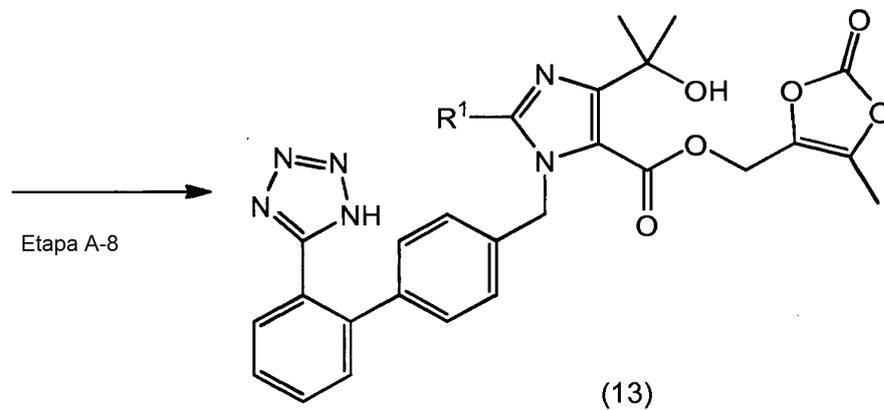
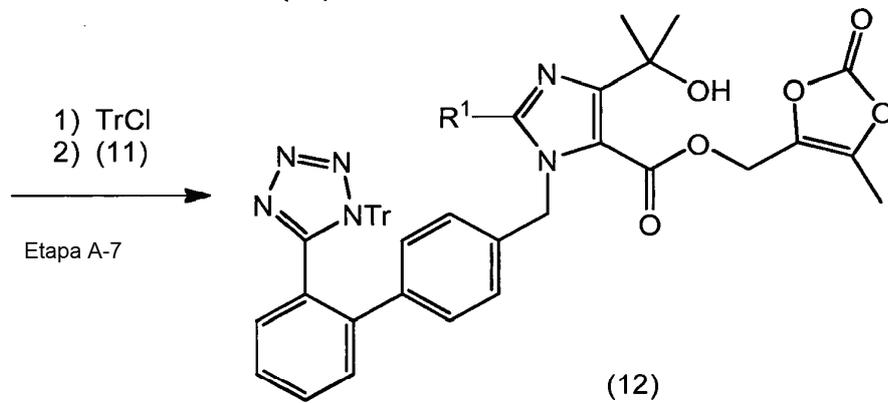
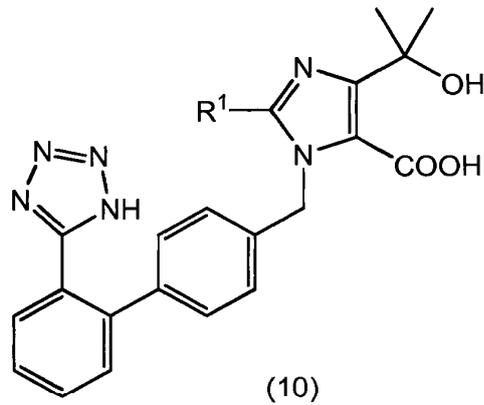
- 15 La presente invención proporciona un novedoso procedimiento para producir un compuesto de 1-bifenilmetilimidazol [preferentemente el siguiente Compuesto (13a)] que tiene una actividad antagonista del receptor de la angiotensina II superior, o un intermedio del mismo. El procedimiento de producción de la presente invención se indica por el siguiente Procedimiento A:

[Procedimiento A(1) y Procedimiento A(2)]

Procedimiento A (1)

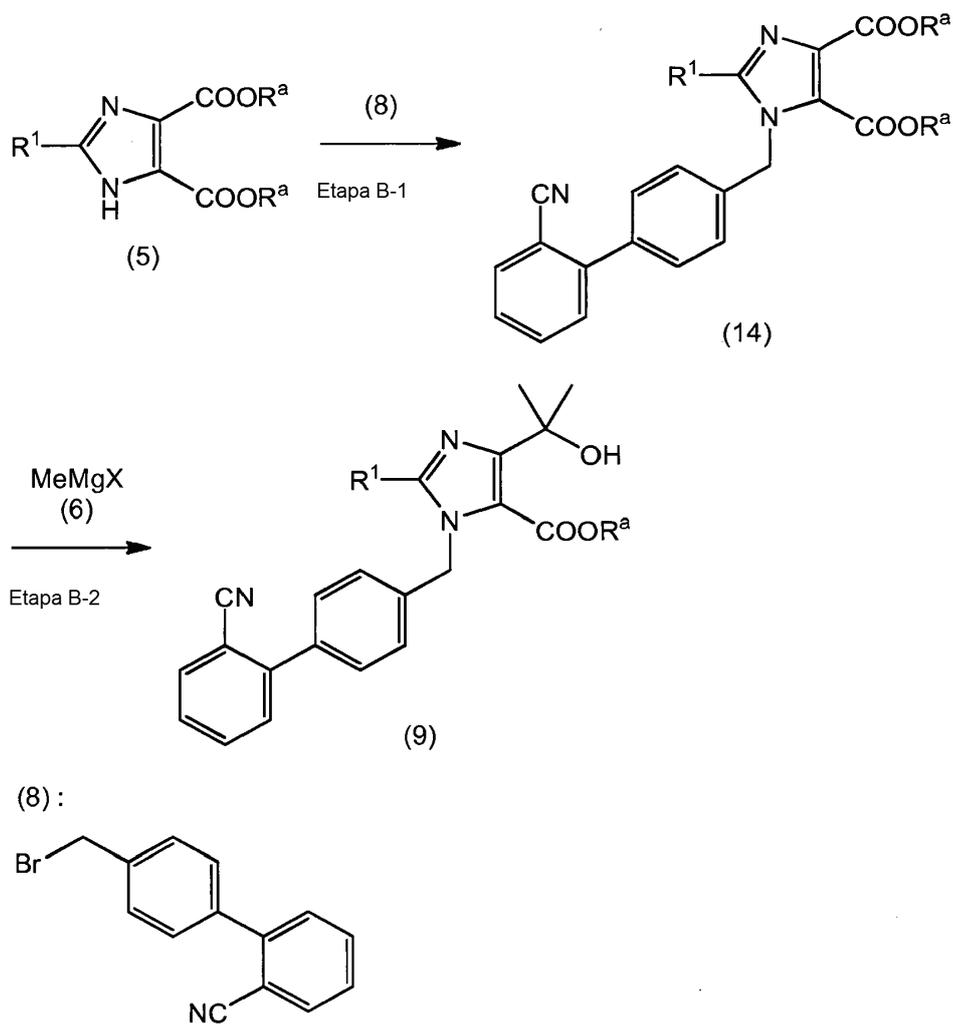


Procedimiento A (2)



El Procedimiento B es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (9) usado en el Procedimiento A.

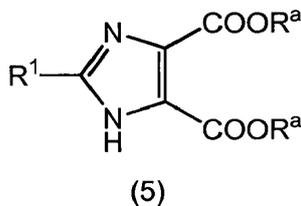
Procedimiento B



5 En la presente invención, R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄, R^a representa un grupo alquilo C₁-C₄, R^b representa un grupo alquilo C₁-C₆, X representa un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo, y Tr representa un grupo trifenilmetilo.

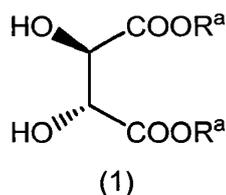
En un aspecto de la misma, la presente invención proporciona la invenciones de [1] a [17] que se describen a continuación:

[1] Un procedimiento para producir un compuesto que tiene la siguiente fórmula (5):



10

(en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) oxidando un compuesto que tiene la siguiente fórmula (1):



(en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) usando un agente de oxidación en presencia de un reactivo de iniciación radicalaria,

y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un reactivo generador de amoniaco y un compuesto que tiene la fórmula R¹CHO (en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) o un compuesto que tiene la fórmula R¹C(OR^b)₃ (en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, y R^b representa un grupo alquilo C₁-C₆);

[2] El procedimiento de producción de acuerdo con el punto [1], en el que R¹ es un grupo 1-propilo y se usa el compuesto que tiene la fórmula R¹CHO;

[3] El procedimiento de producción de acuerdo con el punto [1] o [2], en el que R^a es un grupo etilo;

[4] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [3], en el que el reactivo de iniciación radicalaria es un compuesto azobis;

[5] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [3], en el que el reactivo de iniciación radicalaria es 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo);

[6] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [5], en el que el agente de oxidación es un compuesto de halogenosuccinimida o un compuesto de dihalogenohidantoína;

[7] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [5], en el que el agente de oxidación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína;

[8] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [7], en el que el reactivo generador de amoniaco es una sal amónica;

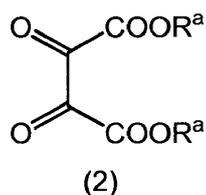
[9] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [7], en el que el reactivo generador de amoniaco es acetato amónico;

[10] El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [9], en el que la reacción se realiza en condiciones de protección contra la luz;

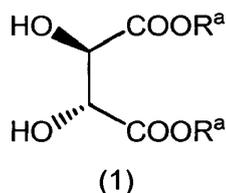
[11] El procedimiento de producción de acuerdo con el punto [1], en el que R¹ es un grupo 1-propilo, R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es un compuesto azobis, el agente de oxidación es un compuesto de halogenosuccinimida o un compuesto de dihalogenohidantoína, el reactivo generador de amoniaco es una sal amónica, y se usa el compuesto que tiene la fórmula R¹CHO;

[12] El procedimiento de producción de acuerdo con el punto [1], en el que R¹ es un grupo 1-propilo, R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), el agente de oxidación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, el reactivo generador de amoniaco es acetato amónico, se usa el compuesto que tiene la fórmula R¹CHO, y la reacción se realiza en condiciones de protección contra la luz;

[13] Un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula (2):



(en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) oxidando un compuesto que tiene la fórmula (1):

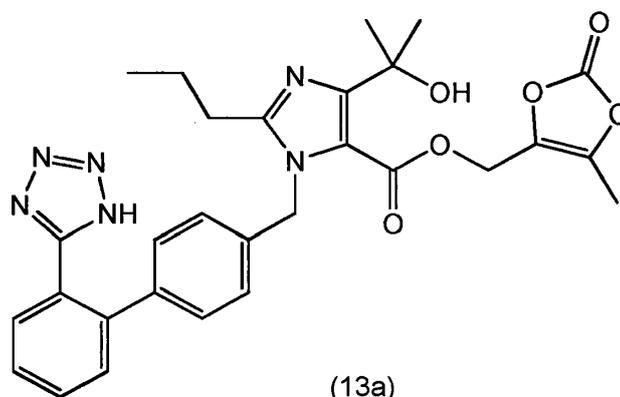


(en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) usando un agente de oxidación en presencia de un reactivo de iniciación radicalaria;

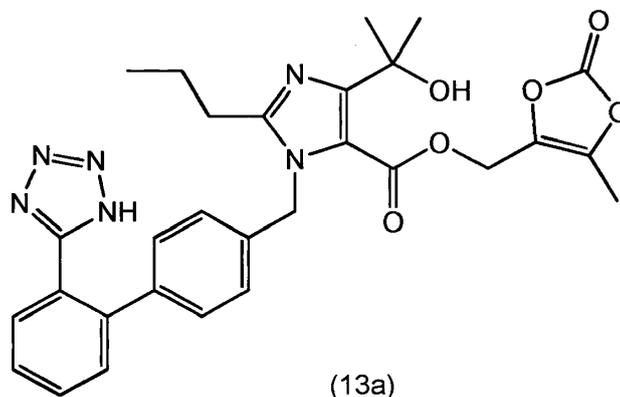
[14] El procedimiento de producción de acuerdo con el punto [13], en el que R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es un compuesto azobis, y el agente de oxidación es un compuesto de halogenosuccinimida o un compuesto de dihalogenohidantoína;

[15] El procedimiento de producción de acuerdo con el punto [13], en el que R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), el agente de oxidación es 1,3-dibromo-5,5-

dimetilhidantoína, y la reacción se realiza en condiciones de protección contra la luz;
 [16] Un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula (13a):



5 una parte de las etapas de reacción del cual comprende el procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [12];
 [17] Un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula (13a):



una parte de las etapas de reacción del cual comprende el procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [13] a [15].

10 En la presente invención, cada uno de los sustituyentes tiene los significados que se indican a continuación.

"Alquilo C₁-C₄" en el caso de R¹ representa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo o 2-metil-2-propilo, preferentemente 1-propilo o 1-butilo, y mucho más preferentemente 1-propilo.

15 "Alquilo C₁-C₄" en el caso de R^a representa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo o 2-metil-2-propilo, preferentemente metilo o etilo, y mucho más preferentemente etilo.

R^a es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄.

20 "Grupo alquilo C₁-C₆" en el caso de R^b representa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo o 1-hexilo, preferentemente metilo o etilo, y mucho más preferentemente metilo.

"Metal alcalino" en el caso de M es preferentemente litio, sodio o potasio, y mucho más preferentemente sodio.
 "Metal alcalinotérreo" en el caso de M es preferentemente magnesio o calcio.

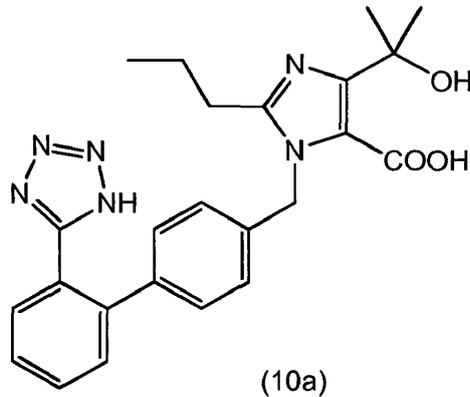
X es preferentemente un grupo cloro o un grupo bromo, y mucho más preferentemente un grupo cloro.

25 Los compuestos relacionados con la presente invención pueden formar hidratos o solvatos colocándolos al aire o mezclándolos con agua o un disolvente orgánico. Estos hidratos o solvatos se incluyen en los compuestos relacionados con la presente invención.

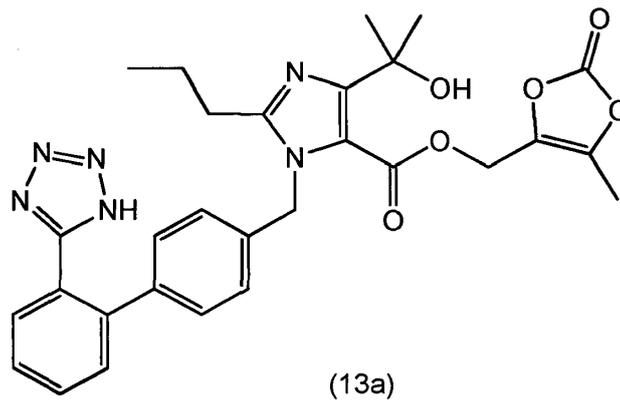
En la presente invención, la pureza química de un compuesto o el porcentaje de contenido de un compuesto como una impureza puede determinarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el campo de la química orgánica, y puede determinarse de acuerdo, por ejemplo, con la relación de área de pico como se determina por cromatografía

líquida de alto rendimiento (en lo sucesivo denominada en el presente documento como HPLC) o % en peso, y preferentemente de acuerdo con la relación de área de pico como se determina por HPLC. Las condiciones de medición de HPLC pueden seleccionarse adecuadamente.

5 En la presente invención, el ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil-1H-imidazol-5-carboxílico indica el compuesto (10a):

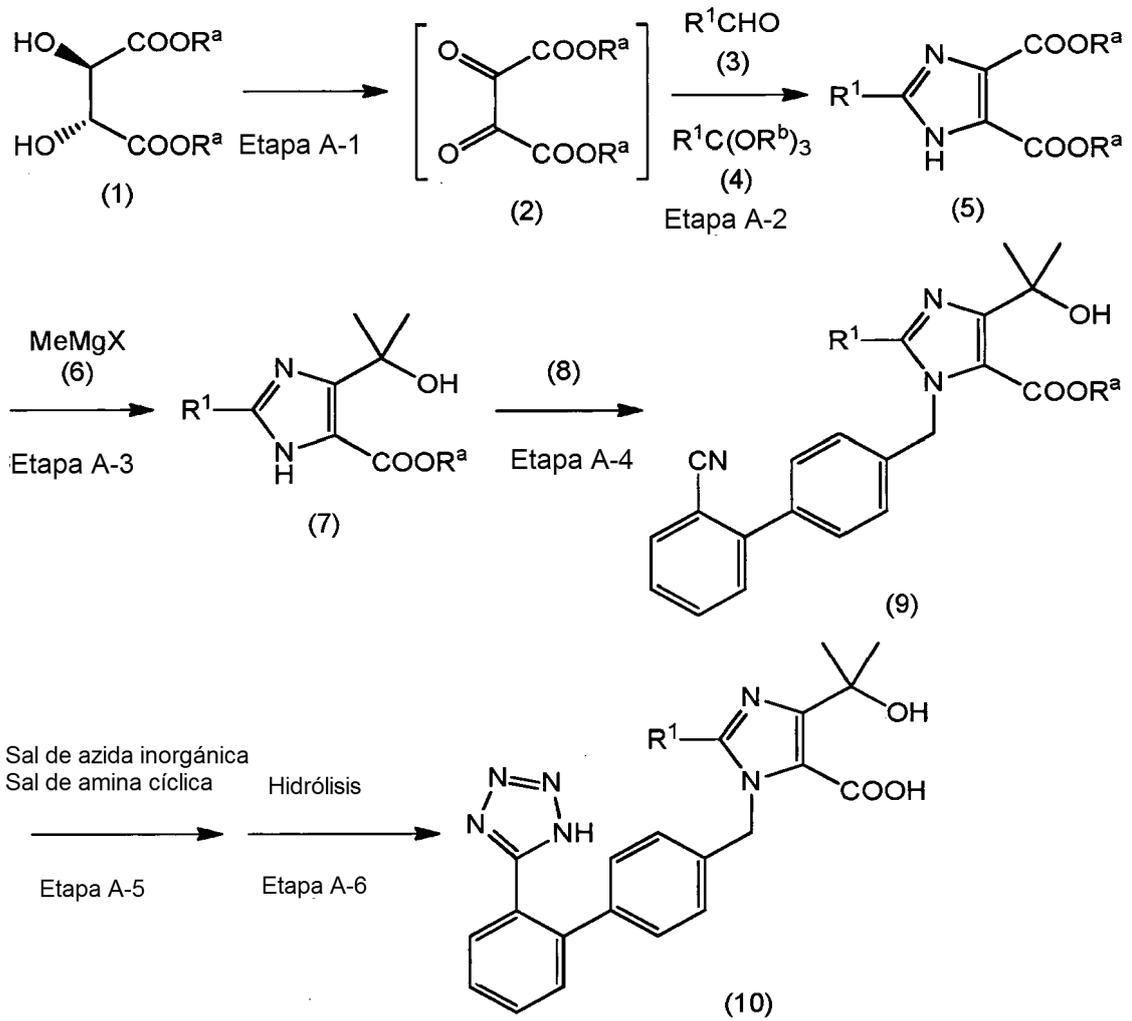


y 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil-1H-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo indica el compuesto (13a):

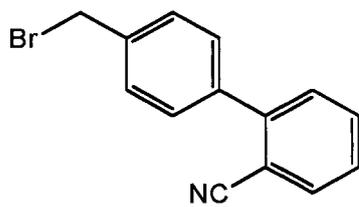


10 El procedimiento de producción de la presente invención puede realizarse de acuerdo con el siguiente Procedimiento A.

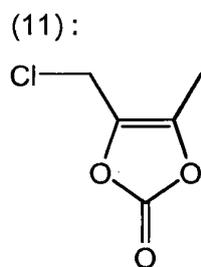
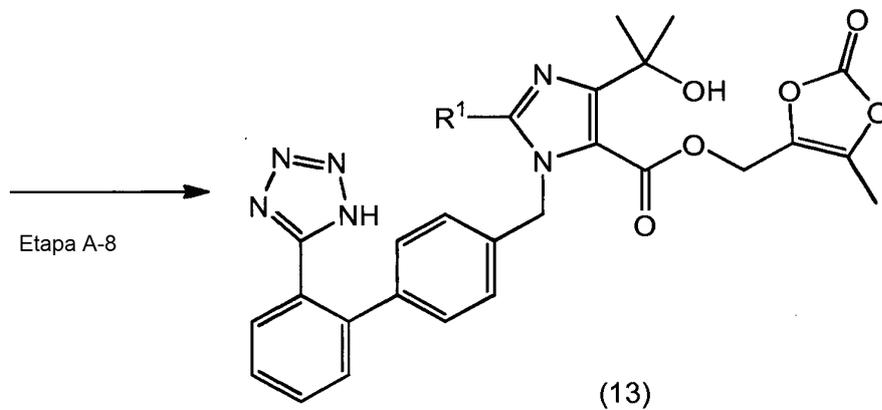
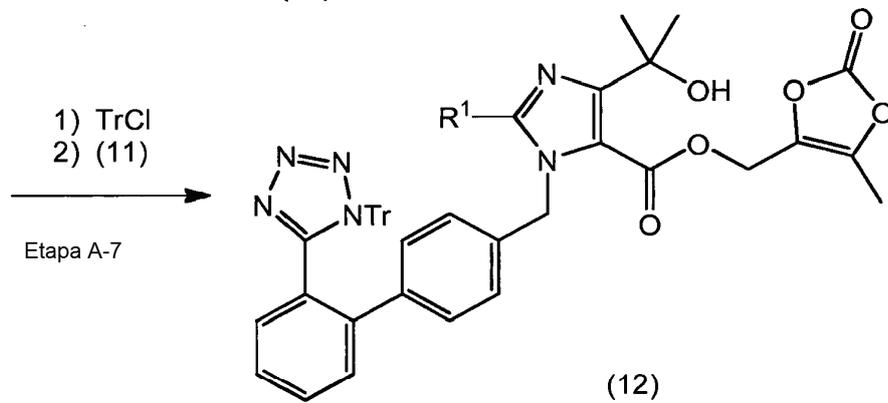
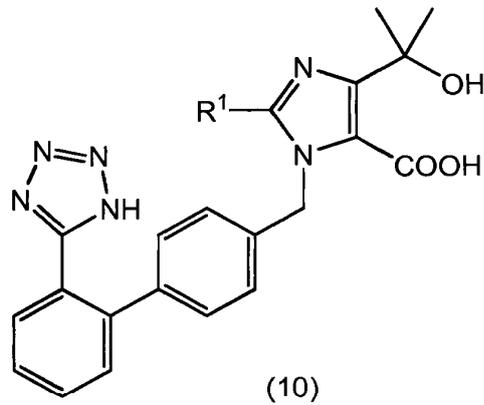
Procedimiento A (1)



(8) :

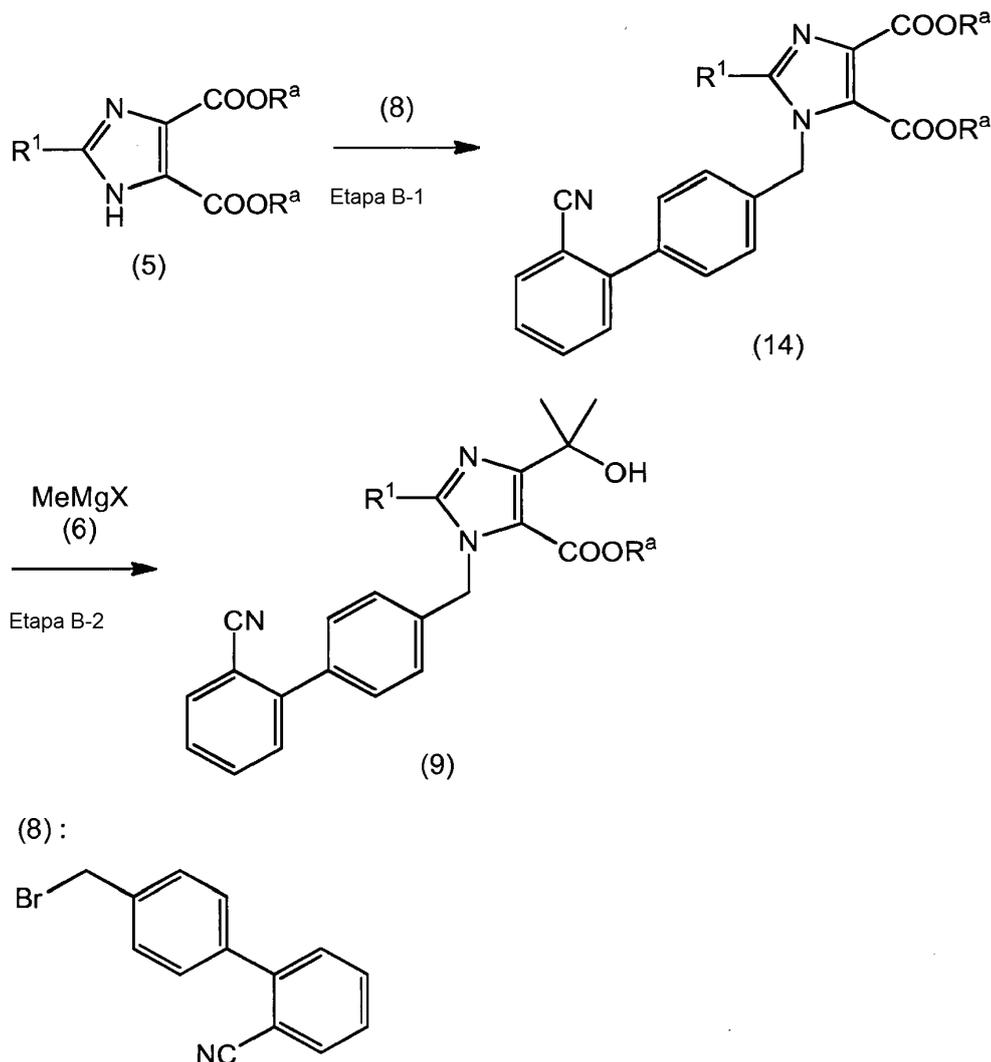


Procedimiento A (2)



El Procedimiento B es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (9) usado en el Procedimiento A.

Procedimiento B



En el Procedimiento A o el Procedimiento B, R^1 , R^a , R^b , M, X y Tr tienen los mismos significados que se han definido anteriormente. En la presente invención, un compuesto que tiene la fórmula (1) también se denomina como Compuesto (1). Esto se aplica de forma similar a otros compuestos numerados.

No hay limitaciones en el disolvente usado en las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A o el Procedimiento B siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, y el disolvente se selecciona, por ejemplo, entre el siguiente grupo de disolventes. El grupo de disolventes consiste en hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, pentano, éter de petróleo o ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos de isoparafina, tales como Isopar E (Shell), Isopar G (Shell), Isopar H (Shell), Isopar L (Shell), Isopar M (Shell), IP Clean LX (Idemitsu), IP Clean HX (Idemitsu), IP Solvent 1620 (Idemitsu), IP Solvent 2028 (Idemitsu), Marcasol R (Maruzen), Marcasol 8 (Maruzen), Isosol 300 (Nippon Petrochemical), Shellsol TG (Shell), Shellsol TK (Shell) o Shellsol TM (Shell); hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil t-butil éter, ciclopentil metil éter, tetrahidrofurano, 3-metiltetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano (tal como 1,2-dimetoxietano) o dietilenglicol dimetil éter; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o ciclohexanona; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol o 2-metil-2-propanol; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; sulfolanos, tales como sulfolano; agua; y mezclas de los mismos.

En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A o el Procedimiento B, la temperatura de reacción difiere dependiendo del disolvente, el material o materiales de partida, el reactivo o los reactivos, y similares, y se selecciona adecuadamente de acuerdo con los mismos. Además, el tiempo de reacción también difiere dependiendo

del disolvente, el material o materiales de partida, el reactivo o reactivos, la temperatura de reacción, y similares, y se selecciona adecuadamente de acuerdo con los mismos.

En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A o el Procedimiento B, el compuesto deseado de cada etapa puede aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento conocido después de la finalización de la reacción. El compuesto deseado puede obtenerse, por ejemplo, (i) retirando por filtración un material insoluble, tal como un catalizador según sea necesario, (ii) añadiendo agua y un disolvente inmiscible con agua (tal como acetato de etilo) a la mezcla de reacción seguido de extracción del compuesto deseado, (iii) lavando la fase orgánica con agua según sea necesario y secando usando un desecante (tal como sulfato de magnesio anhidro), y (iv) evaporando el disolvente. Además, el compuesto deseado también puede obtenerse añadiendo a la mezcla de reacción un disolvente que no disuelve el compuesto deseado (tal como agua), ajustando el pH de la mezcla de reacción según sea necesario, y retirando por filtración los cristales precipitados. El compuesto deseado resultante puede purificarse adicionalmente según sea necesario de acuerdo con un procedimiento conocido (tal como recristalización, re-precipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice). Además, el compuesto deseado resultante también puede usarse en la siguiente reacción sin purificación.

En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A o el Procedimiento B, en el caso en el que la reacción se inhibe como resultado de R^a del material de partida que es un átomo de hidrógeno, el grupo o grupos carboxi pueden protegerse y desprotegerse de acuerdo con un procedimiento conocido según sea necesario (por ejemplo, T.W. Greene, P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

(Procedimiento A)

El Procedimiento A [Procedimiento A (1) y A (2)] indica un procedimiento para producir el compuesto (13).

(Etapa A-1)

La Etapa A-1 es una etapa para producir el compuesto (2) mediante la oxidación del compuesto conocido (1) usando un agente de oxidación en presencia de un reactivo de iniciación radicalaria y ácido. En la Etapa A-1, también puede usarse un isómero óptico o una forma racémica del compuesto (1) en lugar del compuesto (1).

No hay limitaciones sobre el reactivo de iniciación radicalaria siempre que pueda iniciar una reacción radicalaria, y puede ser, por ejemplo, un compuesto azobis, tal como 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis-2-metilbutironitrilo, 2,2'-azobis-2,4-dimetilvaleronitrilo, 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), 1,1'-azobis-1-ciclohexanocarbonitrilo, dimetil-2,2'-azobisisobutirato, ácido 4,4'-azobis-4-cianoaléxico o 1,1'-azobis(1-acetoxi-1-feniletano); peróxidos orgánicos, tales como peróxido de dibenzoilo, peróxido de di(3-metilbenzoilo), peróxido de benzoil(3-metilbenzoilo), peróxido de dilauroilo, peróxido de diisobutilo, t-butilperoxi-2-etilhexanoato, 1,1,3,3-tetrametilbutilperoxi-2-etilhexanoato, peroxipivalato de t-butilo o peroxineodecanoato de t-butilo; o compuestos trialkil borano, tales como borano de trietilo o borano de tributilo, preferentemente compuestos azobis, más preferentemente 2,2'-azobisisobutironitrilo o 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), y mucho más preferentemente 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo).

La cantidad del reactivo de iniciación radicalaria con respecto al compuesto (1) es normalmente una cantidad catalítica, preferentemente del 0,001 al 50 % en mol, más preferentemente del 0,005 al 10 % en mol, y mucho más preferentemente del 0,01 al 1 % en mol.

El ácido usado puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido pivalico, ácido trifluoroacético o ácido pentafluoropropiónico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; o ácidos inorgánicos, tales como cloruro ácido, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, preferentemente ácidos orgánicos, y mucho más preferentemente ácido acético.

No hay limitaciones sobre el agente de oxidación siempre que pueda usarse en una reacción de oxidación de un grupo hidroxilo a un grupo oxo, y puede ser, por ejemplo, compuesto halogenosuccinimida, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida; un compuesto dihalogenohidantoína, tal como 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína [compuesto (16)]; bromo; cloritos, tales como clorito sódico o clorito potásico; bromitos, tales como bromito sódico o bromito potásico; hipocloritos, tales como hipoclorito sódico o hipoclorito potásico; hipobromitos, tales como hipobromito sódico o hipobromito potásico; compuestos de manganeso, tales como permanganato potásico o dióxido de manganeso; o compuestos de ácido peryódico, tales como peryodato sódico o ácido peryódico, preferentemente compuestos de halogenosuccinimida o compuestos de dihalogenohidantoína, más preferentemente N-bromosuccinimida o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y mucho más preferentemente 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, un éster o un ácido orgánico, más preferentemente un éster o un ácido orgánico, incluso más preferentemente un ácido orgánico, y mucho más preferentemente ácido acético.

ES 2 540 062 T3

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, y más preferentemente de 20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas, y más preferentemente de 1 a 6 horas.

5 Las Etapas A-1 y A-2 pueden realizarse en condiciones de protección contra la luz o sin protección contra la luz, preferentemente en condiciones de protección contra la luz. Las condiciones de protección contra la luz incluyen protección contra la luz completa que se refiere a una condición en la que no brilla luz alguna sobre la solución de reacción, y protección contra la luz sustancial que se refiere a una condición en la que apenas brilla luz sobre la solución de reacción, y es preferentemente protección contra la luz sustancial.

La Etapa A-2 se realiza preferentemente a continuación de la Etapa A-1 sin aislar el compuesto (2) obtenido en la Etapa A-1.

10 (Etapa A-2)

La Etapa A-2 es una etapa para producir el compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto (2) con un reactivo generador de amoníaco y el compuesto (3) o el compuesto (4).

15 El reactivo generador de amoníaco usado puede ser, por ejemplo, una sal amónica, tal como acetato amónico, propionato amónico, isobutirato amónico, pivalato amónico o carbonato amónico; o amoníaco acuoso, preferentemente una sal amonio, y mucho más preferentemente acetato amónico.

20 El compuesto (3) usado es preferentemente formaldehído, acetaldehído, propanal, 1-butanal o 1-pentanal, y mucho más preferentemente 1-butanal. El compuesto (4) usado es preferentemente un éster del ácido ortoformico, tal como ortoformiato de metilo o ortoformiato de etilo; un éster del ácido ortoacético, tal como ortoacetato de metilo o ortoacetato de etilo; un éster del ácido ortopropiónico, tal como ortopropionato de metilo o ortopropionato de etilo; un éster del ácido ortobutanoico, tal como ortobutanoato de metilo o ortobutanoato de etilo; o un éster del ácido ortopentanoico, tal como ortopentanoato de metilo, más preferentemente un éster del ácido ortobutanoico, y mucho más preferentemente ortobutanoato de metilo. El Compuesto (3) se usa preferentemente en la Etapa A-2.

25 El disolvente usado es preferentemente un éter, un nitrilo o un alcohol, más preferentemente un éter, incluso más preferentemente tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, y mucho más preferentemente tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C y más preferentemente de 20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 48 horas, y más preferentemente de 1 a 6 horas.

30 El Compuesto (5) también puede obtenerse en forma de una sal mediante combinación con un ácido. No hay limitaciones sobre el ácido que puede formar una sal con el compuesto (5) siempre que pueda formar una sal con una amina, y pueden ser, por ejemplo, los ácidos indicados en la Etapa A-5, preferentemente ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos, más preferentemente ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico p ácido sulfúrico, más preferentemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y mucho más preferentemente ácido clorhídrico.

35 Una sal del compuesto (5) puede convertirse en el compuesto (5) eliminando el ácido mediante tratamiento con una base. Las bases usadas pueden ser, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinotérreos indicados en la Etapa A-4, preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, y mucho más preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico.

(Etapa A-3)

40 La Etapa A-3 es una etapa para producir el compuesto (7) haciendo reaccionar el compuesto (5) con el compuesto (6).

El compuesto (6) usado es preferentemente cloruro de metil magnesio o bromuro de metil magnesio, y mucho más preferentemente cloruro de metil magnesio.

45 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un éter o una mezcla de los mismos, más preferentemente tolueno, ciclopentil metil éter, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, y mucho más preferentemente una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de -40 °C a 100 °C y más preferentemente de -20 °C a 20 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas, y más preferentemente de 1 a 6 horas.

(Etapa A-4)

50 La Etapa A-4 es una etapa para producir el compuesto (9) haciendo reaccionar el compuesto (7) con el compuesto (8) en presencia de una base.

No hay limitaciones sobre la base usada siempre que pueda usarse en una reacción de alquilación de un átomo de nitrógeno, y puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; un carbonato ácido de metal alcalino, tal como carbonato ácido de litio, carbonato ácido sódico o carbonato ácido potásico; un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico; un hidróxido de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de calcio o hidróxido de bario; un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de litio, hidruro sódico o hidruro potásico; una amida de metal alcalino, tal como amida de litio, amida sódica o amida potásica; un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico; una alquil amida de litio, tal como diisopropilamida de litio, una silil amida de litio, tal como bistrimetilsilil amida de litio o bistrimetilsilil amida sódica; o una amina orgánica, tal como trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, piridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-di(terc-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), preferentemente un carbonato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino o una silil amida de litio, más preferentemente un carbonato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, incluso más preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido sódico o etóxido sódico, y mucho más preferentemente metóxido sódico o etóxido sódico.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, una cetona, una amida o una mezcla de los mismos, más preferentemente tolueno, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida o una mezcla de los mismos, y mucho más preferentemente una mezcla de tolueno y dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 100 °C, y más preferentemente de 0 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas, y más preferentemente de 1 a 6 horas.

(Etapa A-5)

La Etapa A-5 es una etapa para hacer reaccionar el compuesto (9) con una sal azida inorgánica en presencia de una sal amina cíclica.

La sal amina cíclica usada indica una sal formada por una amina cíclica y un ácido.

La amina cíclica que forma la sal amina cíclica indica un grupo heterocíclico saturado que contiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y puede contener uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, aziridina, N-metilaziridina, azetidina, N-metilazetidina, pirrolidina, N-metilpirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, piperazina, N,N-dimetilpiperazina, N,N-dietilpiperazina, morfolina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, tiomorfolina, N-metiltiomorfolina, N-etiltiomorfolina, homopiperidina, N-metilhomopiperidina, homopiperazina o N,N-dimetilhomopiperazina, preferentemente N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina, N-metilmorfolina, N-metiltiomorfolina, N-metilhomopiperidina o N,N-dimetilhomopiperazina, más preferentemente N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina, N-metilmorfolina o N-metiltiomorfolina, y mucho más preferentemente N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina o N-metilmorfolina. Además, desde un punto de vista diferente, la amina cíclica es preferentemente N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina, N-metiltiomorfolina, N-metilhomopiperidina o N,N-dimetilhomopiperazina, más preferentemente N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina o N-metiltiomorfolina, y mucho más preferentemente N-metilpiperidina o N,N-dimetilpiperazina.

No hay limitaciones sobre el ácido que forma una sal de amina cíclica siempre que pueda formar una sal con una amina, y puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido pentafluoropropiónico o ácido oxálico; un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; o un ácido inorgánico, tal como cloruro ácido, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido carbónico, sulfuro ácido o azida ácida, preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, más preferentemente ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o azida ácida, incluso más preferentemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, aún más preferentemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y mucho más preferentemente ácido clorhídrico.

La sal de amina cíclica es preferentemente un clorhidrato o un bromhidrato de N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina, N-metilmorfolina, N-metiltiomorfolina, N-metilhomopiperidina o N,N-dimetilhomopiperazina, más preferentemente un clorhidrato o un bromhidrato de N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina, N-metilmorfolina o N-metiltiomorfolina, incluso más preferentemente un clorhidrato o un bromhidrato de N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina o N-metilmorfolina, aún más preferentemente un clorhidrato de N-metilpiperidina, diclorhidrato de N,N-dimetilpiperazina o clorhidrato de N-metilmorfolina, y mucho más preferentemente clorhidrato de N-metilpiperidina o diclorhidrato de N,N-dimetilpiperazina. En la presente invención, los clorhidratos incluyen monoclorhidratos y diclorhidratos, y los bromhidratos incluyen monobromhidratos y dibromhidratos. En la Etapa A-5, también puede usarse una sal de amina cíclica disponible en el mercado, y la sal de amina cíclica también puede

formarse a partir de una amina cíclica y un ácido en la solución de reacción.

La cantidad (relación molar) de la sal de amina cíclica con respecto al compuesto (9) es preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 2 a 4 e incluso más preferentemente de 2,5 a 3,5.

La sal de azida inorgánica usada es preferentemente azida sódica.

- 5 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, éter, cetona, amida o mezcla de los mismos, más preferentemente un hidrocarburo aromático, incluso más preferentemente tolueno o xileno, y mucho más preferentemente tolueno. Además, desde un punto de vista diferente, el disolvente usado es preferentemente tolueno, xileno, ciclopentil metil éter, metil isobutil cetona, dimetilformamida o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 200 °C y más preferentemente de 80 °C a 150 °C.

- 10 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 72 horas y más preferentemente de 3 a 48 horas.

Después de la finalización de la reacción de la Etapa A-5, el exceso de sal de azida inorgánica puede descomponerse con un nitrito (preferentemente nitrito sódico o nitrito potásico) en condiciones ácidas.

- 15 La Etapa A-6 no se realiza en el caso de que R^a del compuesto (9) en la Etapa A-5 sea un átomo de hidrógeno. La Etapa A-6 se realiza posteriormente en el caso de que R^a del compuesto (9) en la Etapa A-5 sea un grupo alquilo C₁-C₄, y preferentemente la Etapa A-6 se realiza tras la Etapa A-5 sin aislar el compuesto obtenido en la Etapa A-5.

(Etapa A-6)

La Etapa A-6 es una etapa para producir el compuesto (10) hidrolizando el compuesto obtenido en la Etapa A-5 en condiciones básicas.

- 20 No hay limitaciones sobre la base usada siempre que pueda usarse para hidrolizar un grupo éster, y puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo indicado en la Etapa A-4, preferentemente un hidróxido de metal alcalino, y mucho más preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico.

- 25 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, un alcohol o una mezcla de los mismos, más preferentemente tolueno, xileno, metanol, etanol, 2-propanol o una mezcla de los mismos, y mucho más preferentemente una mezcla de tolueno y 2-propanol. El mismo disolvente se usa preferentemente en las Etapas A-5 y A-6. El agua requerida para la hidrólisis se usa en la Etapa A-6.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 200 °C y más preferentemente de 0 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 72 horas, y más preferentemente de 1 a 10 horas.

- 30 Después de la finalización de la reacción, el compuesto (10) puede obtenerse ajustando el pH de la mezcla de reacción a un pH ácido añadiendo ácido clorhídrico o similares a la mezcla de reacción, y después retirando por filtración los cristales precipitados. El pH ajustado de la mezcla de reacción es preferentemente de 1 a 5 y más preferentemente de 2 a 4.

(Etapa A-7)

- 35 La Etapa A-7 es una etapa para producir el compuesto (12) haciendo reaccionar el compuesto (10) con cloruro de trifenilmetilo y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (11).

La Etapa A-7 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo [por ejemplo, Ejemplos 79(a) y 78(a) de JP (Toku-Kou-Hei) 7-121918 (la patente de Estados Unidos correspondiente: US 5616599)].

(Etapa A-8)

- 40 La Etapa A-8 es una etapa para producir el compuesto (13) eliminando un grupo trifenilmetilo del compuesto (12) en presencia de un ácido.

La Etapa A-8 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo [por ejemplo, Ejemplo 78(b) de JP (Toku-Kou-Hei) 7-121918 (la Patente de Estados Unidos correspondiente: US 5616599)].

- 45 (Procedimiento B)

El Procedimiento B es un procedimiento para producir el compuesto (9) usado en el Procedimiento A.

(Etapa B-1)

La Etapa B-1 es una etapa para producir el compuesto (14) haciendo reaccionar el compuesto (5) con el compuesto (8) en presencia de una base.

La Etapa B-1 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar a la Etapa A-4.

5 (Etapa B-2)

La Etapa B-2 es una etapa para producir el compuesto (9) haciendo reaccionar el compuesto (14) con el compuesto (6).

La Etapa B-2 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar a la Etapa A-3.

Efectos de la invención

10 El procedimiento de producción de la presente invención es superior a un procedimiento de producción conocido desde los puntos de vista industriales de la practicidad industrial, rendimiento total, selectividad de reacción, proporcionando un compuesto deseado con alta pureza y similares (y particularmente con respecto a los puntos indicados a continuación).

15 (i) Normalmente, se cierra herméticamente un recipiente de reacción industrial, tal como un reactor, y se realiza una reacción en tal recipiente de reacción en condiciones de protección contra la luz. Puesto que la reacción indicada en el Procedimiento X conocido no procede en condiciones de protección contra la luz, no tiene practicidad industrial. Por el contrario, puesto que la reacción en el procedimiento de producción de la presente invención [el procedimiento para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (1)] continúa eficientemente en condiciones de protección contra la luz, tiene practicidad industrial. Además, el procedimiento de producción de la presente invención [el procedimiento para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (1)] es superior con respecto a la reacción indicada en el Procedimiento X conocido en cuanto a rendimiento, incluso en condiciones sin protección contra la luz.

20 (ii) Aunque se conoce un procedimiento para convertir un grupo ciano en un grupo tetrazolilo en presencia de clorhidrato de trietilamina, no se conoce el procedimiento correspondiente que usa una sal de amina cíclica (véase el Procedimiento Y: Referencia de patente 3). El procedimiento de producción descrito en el presente documento que usa una sal de amina cíclica [el procedimiento para producir el compuesto (10) a partir del compuesto (9)] es superior con respecto a un procedimiento conocido en cuanto a rendimiento.

25 (iii) En una reacción entre un compuesto que tiene un grupo ciano y un grupo éster y un reactivo nucleófilo, podría predecirse que el compuesto deseado no se obtendrá con buen rendimiento debido a la posibilidad de que ambos grupos reaccionen con el agente nucleófilo. Además, también se conocen ejemplos en los que el grupo ciano de un compuesto que tiene un grupo ciano y un grupo éster reacciona selectivamente (por ejemplo, Chemistry Letters, 1983, Vol. 8, pág. 1231; Tetrahedron Letter, 2000, Vol. 41, pág. 8803; Journal of Organometallic Chemistry, 1991, Vol. 403, pág. 21). Además, aunque se conoce una reacción entre un compuesto de 1-bifenilmetil-4-metoxicarbonilimidazol y un reactivo metilo de Grignard, un grupo ciano no está presente en las materias primas (véase el Procedimiento Z: Referencia de patente 4). Por el contrario, en la reacción en el procedimiento de producción descrito en el presente documento [el procedimiento para producir el compuesto (9) a partir del compuesto (14)], un grupo éster reacciona selectivamente, y el compuesto deseado (9) se obtiene con buen rendimiento.

Modo para realizar la invención

40 **Ejemplos**

Aunque los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia proporcionan una explicación más detallada de la presente invención, el alcance de la presente invención no se limita a los mismos. En los siguientes Ejemplos, Isopar E (nombre comercial) e Isopar G (nombre comercial) están disponibles en Shell Company.

(Ejemplo 1) Dioxobutanodioato de dietilo (Etapa A-1)

45 El Ejemplo 1 se realizó en condiciones de protección contra la luz.

Se mezclaron éster dietílico del ácido L-tartárico (300 g), ácido acético (31), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (894 g) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (4,5 g), y la solución de reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se convirtió en 1,5 l, proporcionando una solución del compuesto del título en ácido acético en forma de un líquido amarillo.

50 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 4H).

(Ejemplo 2) 2-Propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (Etapa A-2)

El Ejemplo 2 se realizó en condiciones de protección contra la luz.

A una suspensión de acetato amónico (900 g) en tetrahidrofurano (3 l) se le añadieron gota a gota una solución de dioxobutanodioato de dietilo obtenido en el Ejemplo 1 en ácido acético (1,5 l) y una solución de butanal (157,4 g) en tetrahidrofurano (1,2 l). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas seguido de refrigeración con hielo, y se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico para separar la fase orgánica. Después de la concentración de la fase orgánica a presión reducida, al residuo se le añadieron tolueno y ácido clorhídrico 1 N para separar la fase acuosa. A la fase acuosa se le añadieron cloruro sódico y tolueno seguido de refrigeración con hielo, y se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico. La fase acuosa resultante se extrajo con tolueno, y las fases orgánicas se combinaron seguidas de lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió Isopar G, y después se agitó durante 2 horas después de la precipitación de cristales. A la fase orgánica se le añadió más cantidad de Isopar G seguido de agitación durante 2,5 horas en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (290 g) en forma de cristales de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,79 (dt, J = 7,4, 7,7 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 10,5 (s a, 1H). Análisis elemental:

Calc. C; 56,68 %, H; 7,13 %, N; 11,02 %

Obsd. C; 56,82 %, H; 7,23 %, N; 11,04 %.

(Ejemplo 3) 2-Propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (Etapas A-1 y A-2)

El Ejemplo 3 se realizó en condiciones de protección contra la luz. Se mezclaron éster dietílico del ácido L-tartárico (100,3 g), ácido acético (1 l), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (304 g) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (1,5 g), y la solución de reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se convirtió en 500 ml, proporcionando una solución de dioxobutanodioato de dietilo en ácido acético en forma de un líquido amarillo.

A una suspensión de acetato amónico (100 g) en tetrahidrofurano (1 l) se le añadieron gota a gota una solución de dioxobutanodioato de dietilo en un ácido acético que se ha obtenido anteriormente y una solución de butanal (52,5 g) en tetrahidrofurano (500 ml). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas seguido de refrigeración con hielo, y se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico para separar la fase orgánica. Después de la concentración de la fase orgánica a presión reducida, al residuo se le añadieron tolueno y ácido clorhídrico 1 N para separar la fase acuosa, posteriormente se añadieron cloruro sódico y tolueno a la fase acuosa seguido de refrigeración con hielo, y se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico. La fase acuosa resultante se extrajo con tolueno, y las fases orgánicas se combinaron seguidas de lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió Isopar G, y después se agitó durante 1 hora después de la precipitación de cristales. A la fase orgánica se le añadió más cantidad de Isopar G seguido de agitación durante 2,5 horas en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (96,6 g) en forma de cristales de color amarillo. Todos los datos espectrales del compuesto obtenido coincidieron con los del compuesto en el Ejemplo 2.

(Ejemplo 4) 2-Propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (Etapas A-1 y A-2)

El Ejemplo 4 se realizó en condiciones de protección contra la luz.

Se mezclaron éster dietílico del ácido L-tartárico (10,0 g), ácido acético (100 ml), N-bromosuccinimida (34,5 g) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (0,15 g), y la solución de reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se convirtió en 50 ml, proporcionando una solución de dioxobutanodioato de dietilo en ácido acético en forma de un líquido amarillo.

A una suspensión de acetato amónico (10 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron gota a gota una solución de dioxobutanodioato de dietilo en un ácido acético que se ha obtenido anteriormente y una solución de butanal (5,25 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas seguido de refrigeración con hielo, y se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico para separar la fase orgánica. Después de la concentración de la fase orgánica a presión reducida, al residuo se le añadieron tolueno y ácido clorhídrico 1 N para separar la fase acuosa, posteriormente se añadieron cloruro sódico y tolueno a la fase acuosa seguido de refrigeración con hielo, y se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico. La fase acuosa resultante se extrajo con tolueno, y las fases orgánicas se combinaron seguidas de lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió Isopar G, y después se agitó durante 1 hora después de la precipitación de cristales. A la fase orgánica se le añadió más cantidad de Isopar G seguido de agitación durante 2,5 horas en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (9,61 g) en forma de cristales de color amarillo. Todos los datos espectrales del compuesto obtenido coincidieron con los del compuesto en el Ejemplo 2.

(Ejemplo 5) 1H-Imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (Etapas A-1 y A-2)

El Ejemplo 5 se realizó en condiciones de protección contra la luz.

5 Se mezclaron éster dietílico del ácido L-tartárico (2,0 g), ácido acético (20 ml), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (6,0 g) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (30 mg), y la solución de reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se convirtió en 10 ml, proporcionando una solución de dioxobutanodioato de dietilo en ácido acético en forma de un líquido amarillo.

10 A la solución obtenida de dioxobutanodioato de dietilo en ácido acético, se le añadieron acetato de etilo (17 ml) y ácido acético (7 ml). A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 36 % de formaldehído (3,45 ml) en refrigeración con hielo a una temperatura interna de 10 °C o inferior seguido de la adición de acetato amónico (17,2 g) a una temperatura interna de 10 °C o inferior. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió hidróxido sódico 5 N, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El análisis cuantitativo de la solución de acetato de etilo resultante por HPLC mostró que se obtuvo el compuesto del título (1,50 g, rendimiento: 73 %).

15 Condición para el análisis por HPLC:

Columna: SHISEIDO CAPCELL PAK CN UG120 250 x 4,6 mm

Fase móvil: Solución en tampón de ácido fosfórico 20 mM (pH 7)/acetonitrilo = 70/30

Caudal: 1,0 ml/min

Longitud de onda de detección: 254 nm

20 Temperatura de columna: 40 °C

Tiempo de retención: 4,5 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 4H), 7,90 (s, 1H), 13,53 (s a, 1H).

(Ejemplo 6) 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

(Etapa A-3)

25 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2-propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (9,7 g) obtenido en el Ejemplo 2 en una mezcla de tolueno (9 ml) y tetrahidrofurano (18 ml), y a la solución de reacción se le añadió gota a gota una mezcla de una solución de cloruro de metil magnesio en tetrahidrofurano (3 M, 52,4 ml) y tolueno (20 ml) en refrigeración con hielo durante 5 horas. Después de agitar la solución de reacción durante 1,5 horas, la solución se vertió en agua seguido de la adición de ácido clorhídrico 3 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la

30 mezcla de reacción a 7, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico (10 % en peso), y posteriormente la fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases orgánicas se combinaron, y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (8,09 g) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,72 (dt, J = 7,4, 7,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,04 (s a, 1H).

35 (Ejemplo 7) 1-(2'-Cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Etapa A-4)

Se disolvió 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (8,09 g) obtenido en el Ejemplo 6 en una mezcla de tolueno (28,3 ml) y N,N-dimetilacetamida (18 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y a la solución de reacción se le añadió etóxido sódico (2,43 g). Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo (9,70 g), y la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa de cloruro sódico (5,4 % en peso), y la fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen, posteriormente se

45 añadió Isopar E, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas seguido de agitación adicional durante 1 hora en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (13,1 g) en forma de cristales blancos.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,74 (dt, J = 7,4, 7,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 4H), 7,65 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H).

Análisis elemental:

Calc. C; 72,37 %, H; 6,77 %, N; 9,74 %

Obsd. C; 72,41 %, H; 6,81 %, N; 9,69 %.

(Ejemplo 8) Ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil-1H-imidazol-5-carboxílico (Etapas A-5 y A-6)

(Ejemplo 8a)

5 A una solución de 1-(2'-cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (2,0 g) obtenido en el Ejemplo 7 en tolueno (3 ml) se le añadieron azida sódica (0,9 g) y diclorhidrato de N,N'-dimetilpiperazina (1,3 g), y la solución de reacción se agitó de 96 °C a 100 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a 40 °C o inferior seguido de la adición de tolueno y 2-propanol. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de nitrito sódico (14,6 % en peso) seguido de la adición de ácido clorhídrico (20 % en peso) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 3,8. A la mezcla de reacción se le añadió tolueno para separar la fase orgánica seguido de lavado con una solución acuosa de cloruro sódico (10 % en peso). A la fase orgánica se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (5 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas en refrigeración con hielo. Después de añadir acetonitrilo a la fase acuosa separada, se añadió ácido clorhídrico (20 % en peso) para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 3,8. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron, proporcionando el compuesto del título (1,94 g) en forma de cristales blancos.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,53 (tc, J = 7,3, 7,6 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H).

15

El Ejemplo 8a también puede realizarse usando los siguientes disolventes en lugar de tolueno. Los disolventes usados y los rendimientos de reacción se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo	Disolvente	Rendimiento (%)
8a	tolueno	89
8b	xileno	90
8c	ciclopentil metil éter	91
8d	metil isobutil cetona	90
8e	tolueno/N,N-dimetilformamida [9/1 (v/v)]	91

20

El Ejemplo 8a también puede realizarse usando las siguientes sales de amina cíclicas en lugar de diclorhidrato de N,N'-dimetilpiperazina. La relación molar de la sal de amina cíclica usada con respecto a 1-(2'-cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo es 3. Las sales de amina cíclica usadas y los rendimientos de reacción se muestran en la Tabla 2. Como comparación, también se conoce el rendimiento de reacción en caso de usar clorhidrato de trietilamina que es una sal de amina no cíclica (Ejemplo 2 de Patente Japonesa N° 3521304).

25

[Tabla 2]

Ejemplo	Sal de amina cíclica	Rendimiento (%)
8a	diclorhidrato de N,N-dimetilpiperazina	89
8f	clorhidrato de N-metilpiperidina	89
8g	clorhidrato de N-metilmorfolina	90
8h	clorhidrato de N-metilpirrolidina	87
	clorhidrato de trietilamina	72

A partir de los resultados de la Tabla 2, se demostró que el procedimiento de producción descrito en el presente documento [el procedimiento para producir el compuesto (10) a partir del compuesto (9)] era superior con respecto a la reacción indicada en el Procedimiento Y conocido en cuanto a rendimiento.

30

(Ejemplo 9) 1-(2'-Cianobifenil-4-il)metil-2-propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (Etapa B-1)

Se disolvieron 2-propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (30,7 g) obtenido en el Ejemplo 2 y 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo (33,4 g) en una mezcla de acetona (45 ml) y N,N-dimetilacetamida (45 ml) seguido de la adición de carbonato potásico (29,3 g) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a 55 °C

35

durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua y tolueno, y la fase orgánica se lavó con agua. El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (53,8 g) en forma de cristales de color amarillo.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,75 (dt, J = 7,4, 7,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,40 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 4H), 7,65 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H).

Análisis elemental:

Calc. C; 70,09 %, H; 6,11 %, N; 9,43 %
Obsd. C; 70,28 %, H; 6,13 %, N; 9,48 %.

10 **(Ejemplo 10) 1-(2'-Cianobifenil-4-il)metil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (Etapa B-2)**

15 Se añadieron simultáneamente gota a gota una solución de cloruro de metil magnesio en tetrahidrofurano (3,0 M, 9,05 ml) y una solución de 1-(2'-cianobifenil-4-il)metil-2-propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (5,5 g) obtenido en el Ejemplo 9 en tolueno (16,5 ml) a tolueno (38,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración con hielo durante 3 horas. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, se vertió posteriormente en agua, y a la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 2,2. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen, posteriormente se añadió Isopar E, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas seguido de agitación adicional durante 1 hora en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (4,9 g) en forma de cristales blancos. Todos los datos espectrales del compuesto obtenido coincidieron con los del compuesto en el Ejemplo 7.

20 A partir de los resultados del Ejemplo 10, se mostró que en la reacción en el procedimiento de producción descrito en el presente documento [el procedimiento para producir el compuesto (9) a partir del compuesto (14)], un grupo éster reacciona selectivamente y el compuesto deseado se obtiene con un buen rendimiento.

25 **(Ejemplo 11) 2-Propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (Etapas A-1 y A-2)**

(Ejemplo 11a) Clorhidrato de 2-propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

Ejemplo 11a se realizó en condiciones de protección contra la luz.

30 Se mezclaron éster dietílico del ácido L-tartárico (50,0 g), ácido acético (900 ml), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (149,1 g) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (750 mg), y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se convirtió en aproximadamente 300 ml, obteniendo una solución de dioxobutanodioato de dietilo en ácido acético en forma de un líquido amarillo.

35 A una solución de dioxobutanodioato de dietilo en ácido acético, se le añadió una solución de butanal (26,2 g) en 1,2-dimetoxietano (200 ml). La solución resultante se añadió gota a gota a una suspensión de acetato amónico (150 g) en 1,2-dimetoxietano (550 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora, u posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno, y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 8 N para separar la fase orgánica. Después de la concentración de la fase orgánica a presión reducida, al residuo se le añadieron tolueno y una solución acuosa 1 N de carbonato amónico para separar la fase acuosa. El isopropanol y el ácido clorhídrico concentrado se añadieron a la fase orgánica, la mezcla se concentró a presión reducida, posteriormente al residuo se le añadieron adicionalmente tolueno e isopropanol y después se agitó durante 1 hora después de la precipitación de cristales. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (51,0 g) en forma de cristales blancos. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,84 (dt, J = 7,3, 7,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,47 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 4,97 (s a, 2H).

45 Análisis elemental:

Calc. C; 49,57 %, H; 6,59 %, N; 9,64 %
Obsd. C; 49,35 %, H; 6,53 %, N; 9,73 %.

(Ejemplo 11b) 2-Propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

50 Se disolvieron clorhidrato de 2-propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (50,0 g) obtenido en el Ejemplo 11a y cloruro sódico (50,0 g) en agua (500 ml), y a esta solución se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (30 ml) seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y posteriormente se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (40,7 g) en forma de cristales blancos. Todos los datos espectrales del compuesto obtenido coincidieron con los del compuesto en el

Ejemplo 2.

(Ejemplo de Referencia 1) 2-Propil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

El Ejemplo de Referencia 1 se realizó en condiciones de protección contra la luz.

5 A una solución de éster dietílico del ácido L-tartárico (2,0 g) en ácido acético (20 ml) se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (6,0 g), y la solución de reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se convirtió en 10 ml. A una suspensión de acetato amónico (6,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron gota a gota la solución de ácido acético (10 ml) que se ha obtenido anteriormente y una solución de butanal (1,04 g) en tetrahidrofurano (12 ml), y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de reacción se analizó por HPLC para demostrar que el compuesto del título no se produjo.

Condición para el análisis por HPLC:

15 Columna: SHISEIDO CAPCELL PAK CN UG120 250 x 4,6 mm
 Fase móvil: solución acuosa 20 mM de acetato amónico/acetoneitrilo = 65/35
 Caudal: 1,0 ml/min
 Longitud de onda de detección: 210 nm
 Temperatura de columna: 40 °C
 Tiempo de retención: 5,8 min.

20 A partir de los resultados del Ejemplo de Referencia 1 y los Ejemplos 1 a 4, se demostró que una reacción indicada en el Procedimiento X conocido no continúa en condiciones de protección contra la luz, mientras que la reacción en el procedimiento de producción de la presente invención [el procedimiento para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (1)] se desarrolla eficientemente en condiciones de protección contra la luz.

(Ejemplo de Referencia 2) 1H-Imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

El Ejemplo de Referencia 2 se realizó en condiciones de protección contra la luz.

25 A una solución de éster dietílico del ácido L-tartárico (2,0 g) en acetato de etilo (34,2 ml) se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,3 g), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido acético (17 ml), y posteriormente se añadió una solución acuosa al 36 % de formaldehído (3,45 ml) en refrigeración con hielo a la temperatura interna de 10 °C o inferior seguido de la adición de acetato amónico (17,2 g) a una temperatura interna de 10 °C o inferior. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió hidróxido sódico 5 N, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El análisis cuantitativo de la solución de acetato de etilo resultante por HPLC mostró que el compuesto del título no se produjo. La condición para el análisis por HPLC era idéntica a la del Ejemplo 5.

35 A partir de los resultados del Ejemplo de Referencia 2 y el Ejemplo 5, se mostró que una reacción indicada en el Procedimiento X conocido no procede en condiciones de protección contra la luz, mientras que la reacción en el procedimiento de producción de la presente invención [el procedimiento para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (1)] se desarrolla eficientemente en condiciones de protección contra la luz.

(Ejemplo de Referencia 3) 1H-Imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

El Ejemplo de Referencia 3 se realizó en condiciones sin protección contra la luz.

40 A una solución de éster dietílico del ácido L-tartárico (2,0 g) en acetato de etilo (34,2 ml) se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,3 g), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió ácido acético (17 ml), y posteriormente se añadió una solución acuosa al 36 % de formaldehído (3,45 ml) en refrigeración con hielo a una temperatura interna de 10 °C o inferior seguido de la adición de acetato amónico (17,2 g) a una temperatura interna de 10 °C o inferior. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió hidróxido sódico 5 N, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El análisis cuantitativo de la solución de acetato de etilo resultante por HPLC mostró que se obtuvo el compuesto del título (1,24 g, rendimiento: 60 %).

La condición para el análisis por HPLC es idéntica a la del Ejemplo 5.

50 A partir de los resultados del Ejemplo de Referencia 3 y el Ejemplo 5, se demostró que el procedimiento de producción de la presente invención [el procedimiento para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (1)] era mejor que la reacción indicada en el Procedimiento X conocido en cuanto a rendimiento incluso en condiciones sin protección contra la luz.

(Ejemplo de Referencia 4) 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una solución de 2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (0,5 g) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a una solución de cloruro de metil magnesio en tetrahidrofurano (3,0 M, 1,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración con hielo durante 2 horas. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas seguido de la adición de ácido clorhídrico 1 N, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El análisis cuantitativo de la solución de acetato de etilo resultante por HPLC mostró que se obtuvo el compuesto del título (420,1 mg, rendimiento: 85 %).

10 Condición para el análisis por HPLC:

Columna: WATERS XTERRARP18 150 x 4,6 mm

Fase móvil: Tampón ácido fosfórico 20 mM (pH 3)/acetonitrilo = 60/40

Caudal: 1,0 ml/min

Longitud de onda de detección: 254 nm

15 Temperatura de columna: 40 °C

Tiempo de retención: 4,9 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

20 **(Ejemplo de Referencia 5)**

Las reacciones se realizaron de acuerdo con un procedimiento similar al Ejemplo 8a usando los siguientes disolventes en lugar de tolueno. Los disolventes usados y los rendimientos de reacción se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

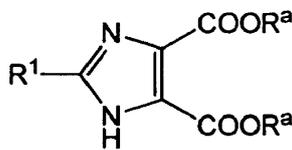
Ejemplo de Referencia	Disolvente	Rendimiento (%)
5a	N,N-dimetilformamida	73
5b	N,N-dimetilacetamida	39
5c	1,3-dimetil-2-imidazolidinona	51

25 **Aplicabilidad industrial**

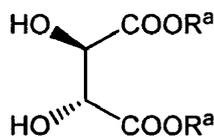
El procedimiento de producción de la presente invención es mejor para conocer procedimientos de producción desde los puntos de vista industriales de practicalidad industrial, rendimiento total, selectividad de la reacción, proporcionando un compuesto deseado con alta pureza y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto que tiene la siguiente fórmula (5):



5 (en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, y R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) oxidando un compuesto que tiene la siguiente fórmula (1):



10 (en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) usando un agente de oxidación en presencia de un reactivo de iniciación radicalaria, y después hacer reaccionar el compuesto resultante con un reactivo generador de amoniaco y un compuesto que tiene la fórmula R¹CHO (en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) o un compuesto que tiene la fórmula R¹C(OR^b)₃ (en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, y R^b representa un grupo alquilo C₁-C₆).

15 2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo 1-propilo y se usa el compuesto que tiene la fórmula R¹CHO.

3. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^a es un grupo etilo.

4. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el reactivo de iniciación radicalaria es un compuesto azobis.

20 5. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el reactivo de iniciación radicalaria es 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo).

6. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de oxidación es un compuesto de halogenosuccinimida o un compuesto de dihalogenohidantoína.

7. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de oxidación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

25 8. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el reactivo generador de amoniaco es una sal amónica.

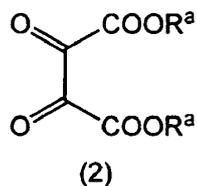
9. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el reactivo generador de amoniaco es acetato amónico.

30 10. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción se realiza en condiciones de protección contra la luz.

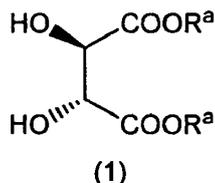
11. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo 1-propilo, R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es un compuesto azobis, el agente de oxidación es un compuesto de halogenosuccinimida o un compuesto de dihalogenohidantoína, el reactivo generador de amoniaco es una sal amónica, y se usa el compuesto que tiene la fórmula R¹CHO.

35 12. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo 1-propilo, R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), el agente de oxidación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, el reactivo generador de amoniaco es acetato amónico, se usa el compuesto que tiene la fórmula R¹CHO, y la reacción se realiza en condiciones de protección contra la luz.

13. Un procedimiento de producción de un compuesto que tiene la fórmula (2):



(en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) oxidando un compuesto que tiene la fórmula (1):

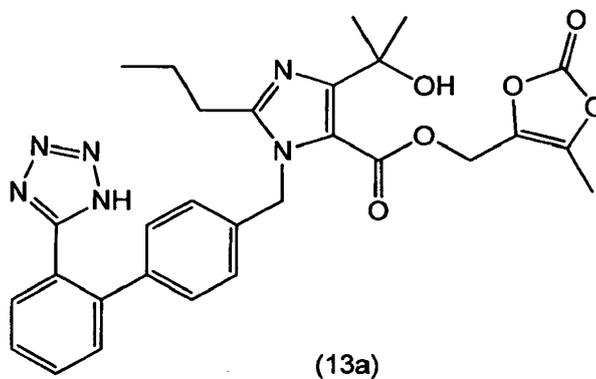


5
 (en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄) usando un agente de oxidación en presencia de un reactivo de iniciación radicalaria.

14. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es un compuesto azobis, y el agente de oxidación es un compuesto de halogenosuccinimida o un compuesto de dihalogenohidantoína.

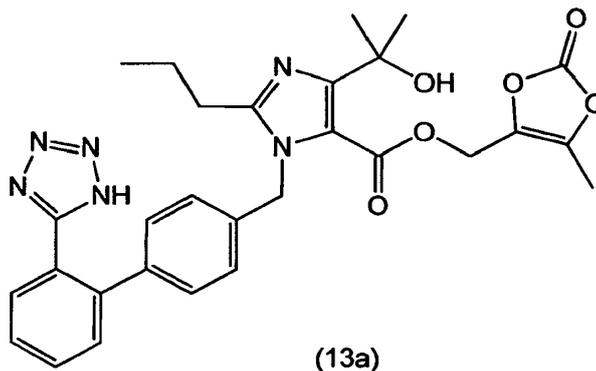
15. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R^a es un grupo etilo, el reactivo de iniciación radicalaria es 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), el agente de oxidación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se realiza en condiciones de protección contra la luz.

16. Un procedimiento de producción de un compuesto que tiene la fórmula (13a):



15
 una parte de las etapas de reacción del cual comprende el procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

17. Un procedimiento de producción de un compuesto que tiene la fórmula (13a):



una parte de las etapas de reacción del cual comprende el procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15.