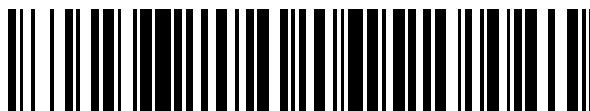


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 180**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 303/40 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07D 301/00 (2006.01)
C07C 51/367 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2013** **PCT/JP2013/066076**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013** **WO13187406**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2013** **E 13804693 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2860175**

54 Título: **Procedimiento para producir el compuesto de 4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina y producto intermedio para la síntesis del mismo**

30 Prioridad:

11.06.2012 JP 2012131504

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

14.03.2018

73 Titular/es:

TACURION (100.0%)
520 US Hwy 22, Suite 201
Bridgewater, NJ 08807-2410, US

72 Inventor/es:

KAWAZOE, SOUICHIROU;
AKIBA, TAKAHIRO;
SATO, KIICHI;
MIYAFUJI, AKIO;
OBITSU, KAZUYOSHI;
ITOH, JUNJI;
HIRASAWA, SHUN y
KOSHIO, HIROYUKI

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 659 180 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 para producir el compuesto de 4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina y producto intermedio para la síntesis del mismo

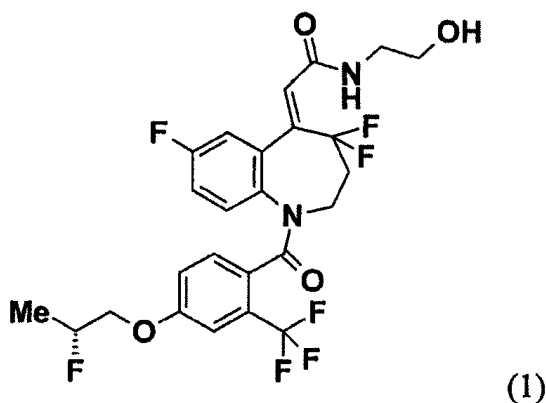
Campo técnico

La presente invención se refiere a procedimientos para producir (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida (a continuación en el presente documento denominado "compuesto de fórmula (1)" en algunos casos), y a productos intermedios sintéticos usados en los procedimientos.

Técnica anterior

Se ha notificado que el compuesto de fórmula (1) tiene una actividad agonista superior frente a un receptor V2 de arginina vasopresina y es útil como un principio activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, enuresis, diabetes insípida central, nicturia, enuresis nocturna, o similares (documento de patente 1).

[Representación química 1]

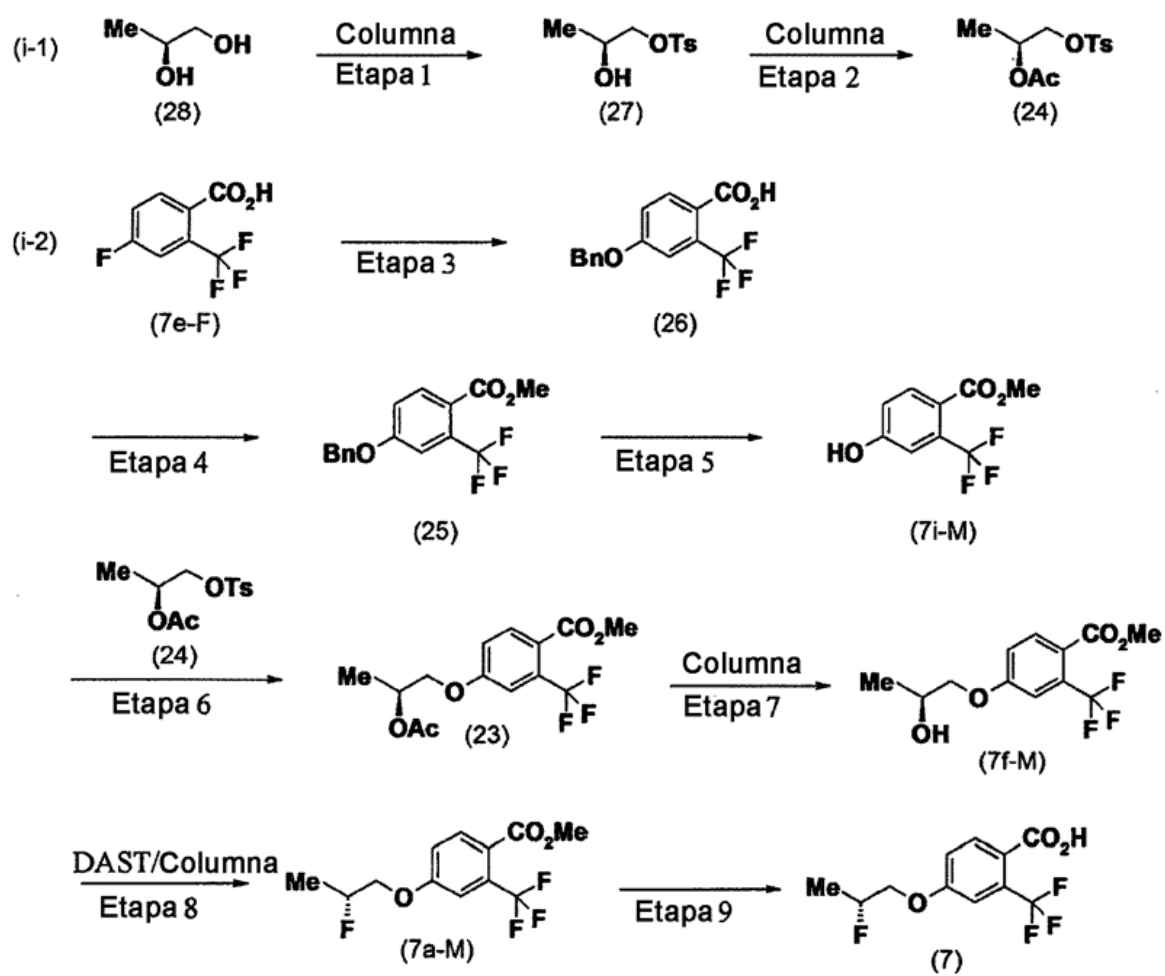


En referencia a los ejemplos de referencia y ejemplos descritos en el documento de patente 1, se encuentra que el procedimiento para producir un compuesto de fórmula (1) (ejemplo 55) descrito en el mismo es el mostrado en el esquema de reacción (I).

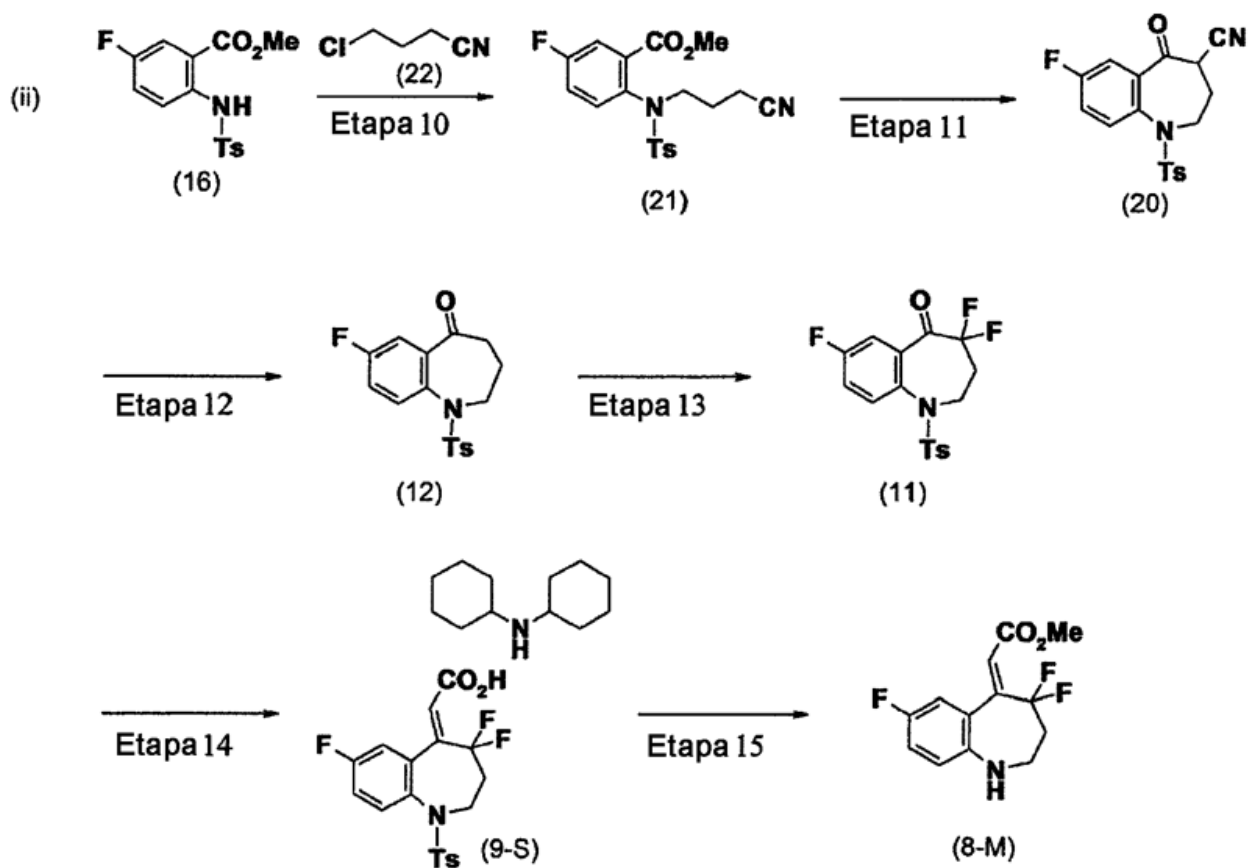
Además, con respecto a un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (8-M) a partir de un compuesto de fórmula (16) a través de las etapas 10 a 15 mostradas en el esquema de reacción (I), el procedimiento se describe específicamente en el documento no de patente 1.

Esquema de reacción (I)

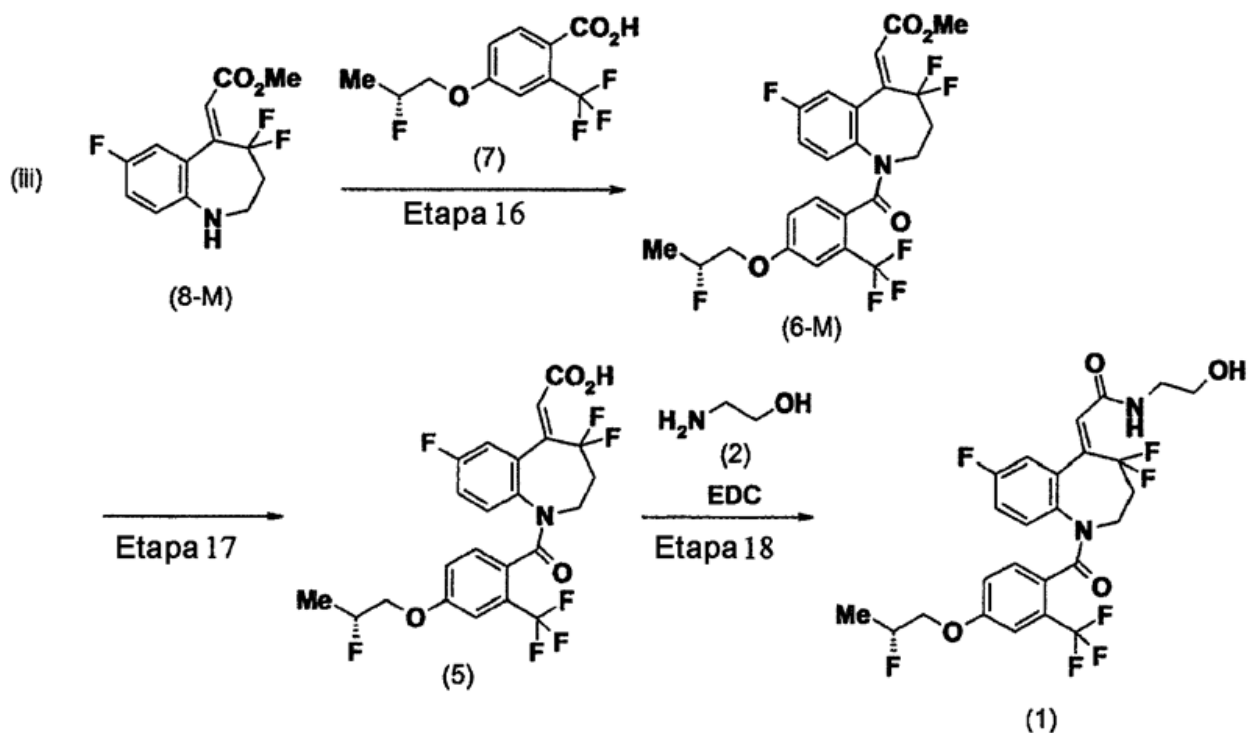
[Representación química 2]



[Representación química 3]



[Representación química 4]



5 (en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo, Bn representa bencilo, Ac representa acetilo, Me representa metilo, DAST representa trifluoruro de (dietilamino)azufre y EDC representa clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida).

Sin embargo, el procedimiento para producir un compuesto de fórmula (1) divulgado en el documento de patente 1 requiere un gran número de etapas, es decir, dieciocho etapas en total, e incluye, por ejemplo, una etapa con un bajo rendimiento de productos tal como se describe más tarde, tal como una etapa con un rendimiento de aproximadamente el 30% o menos, y por tanto, el rendimiento global desde el compuesto de fórmula (16) hasta el compuesto de fórmula (1) como objetivo final es de aproximadamente el 6%. Con respecto a esto, puesto que el procedimiento presenta un gran reto en cuanto al rendimiento y el coste, desde un punto de vista industrial, no fue un procedimiento de producción enteramente satisfactorio. Además, el procedimiento de producción todavía necesita mejorarse adicionalmente en lo que se refiere a la producción industrial de un medicamento desde el punto de vista de que el procedimiento incluye una etapa (es decir, la etapa 8 en el esquema de reacción (I)) que usa trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) que es un agente de fluoración nucleófila que no se maneja fácilmente debido a su toxicidad, corrosividad, peligro de explosión durante una reacción, o similares, una etapa (es decir, la etapa 18 en el esquema de reacción (I)) que usa clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) que presenta mutagenicidad, y etapas (es decir, etapas 1, 2, 7 y 8 en el esquema de reacción (I)) que requieren purificación mediante cromatografía en columna.

Técnica relacionada

Documento de patente

[Documento de patente 1] Documento de patente de WO2004/096775

[Documento no de patente 1] JIPII Journal of technical disclosure n.º 2004-504305

Divulgación de la invención

Problemas que va a resolver la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar procedimientos de producción de un compuesto de fórmula (1), que sean adecuados para la producción industrial de un medicamento debido a un número de etapas menor, a un rendimiento mayor y a un coste inferior, en comparación con los procedimientos en la técnica relacionada, y también de proporcionar productos intermedios sintéticos útiles para su uso en los procedimientos.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado amplios estudios sobre procedimientos para la producción industrial del compuesto de fórmula (1), y como resultado, han encontrado procedimientos mejorados tal como se muestra a continuación:

(i) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) eficazmente en un número extremadamente pequeño de etapas sin una etapa que use DAST que suponga una preocupación sobre la seguridad, y además sin etapas que requieran purificación mediante cromatografía en columna, mediante el uso de materiales de partida apropiados y productos intermedios sintéticos,

(ii) un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (8) con alto rendimiento mediante una reacción con un reactivo apropiado, y/o

(iii) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) con alto rendimiento sin usar EDC que suponga una preocupación sobre la toxicidad.

Han encontrado que el compuesto de fórmula (1) puede producirse mediante un procedimiento adecuado para la producción industrial con alto rendimiento y bajo coste con el uso de uno o más de estos procedimientos (i) a (iii), y en una realización, combinando todos los procedimientos (i) a (iii), por lo que han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona procedimientos para producir el compuesto de fórmula (1) mostrado a continuación, y productos intermedios sintéticos usados en los procedimientos.

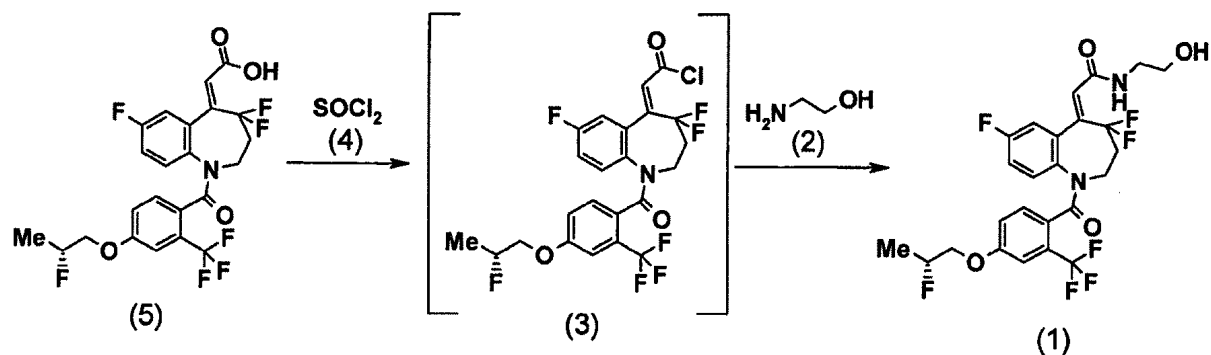
[1]

Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (1) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que comprende:

una etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) con cloruro de tionilo (4) para producir un compuesto de fórmula (3); y

una etapa de amidación del compuesto de fórmula (3) haciéndolo reaccionar con 2-aminoetanol (2):

[Representación química 5]



5 (en la fórmula, Me representa metilo).

[2]

10 Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (1) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que comprende:

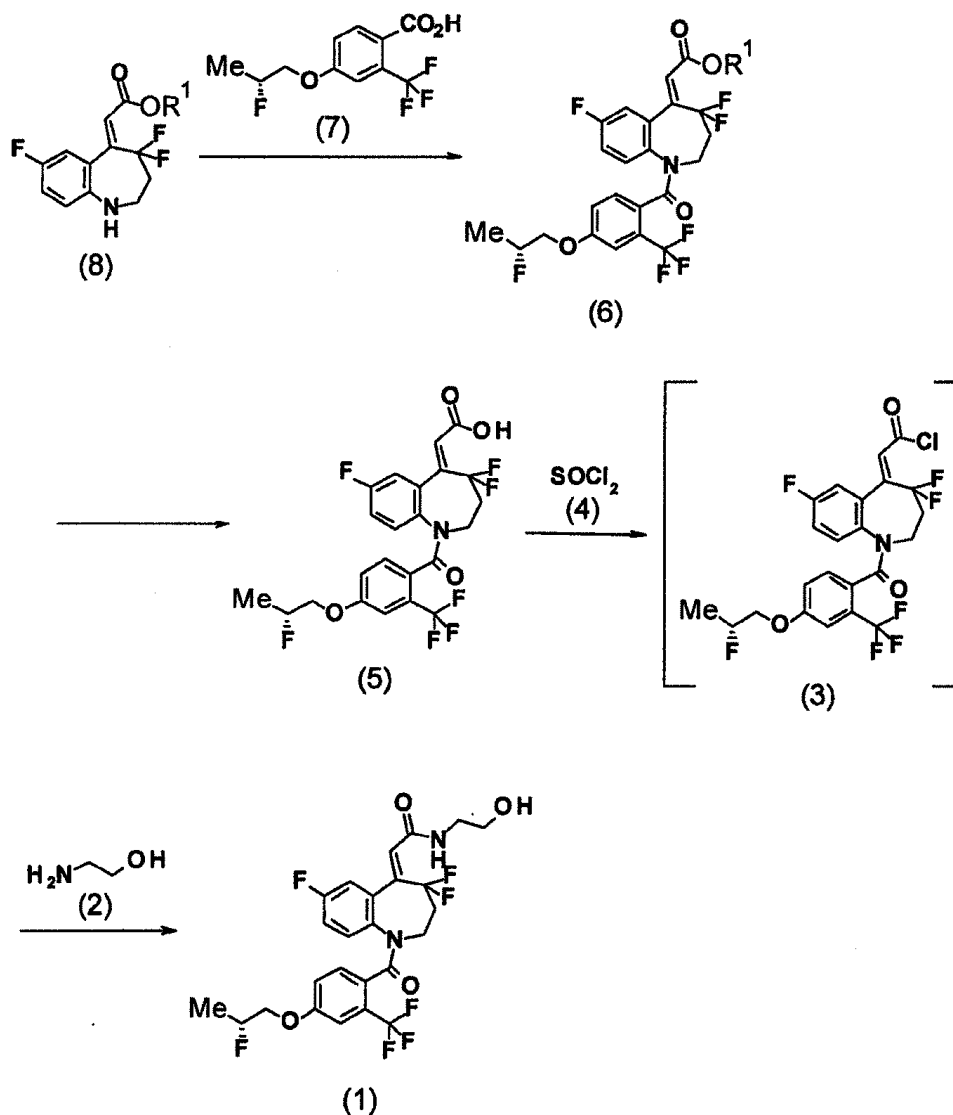
una etapa de producción de un compuesto de fórmula (6) a partir de un compuesto de fórmula (8) y un compuesto de fórmula (7);

15 una etapa de producción de un compuesto de fórmula (5) a partir del compuesto de fórmula (6);

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (5) con cloruro de tionilo (4); y

una etapa de amidación del compuesto de fórmula (3) haciéndolo reaccionar con 2-aminoetanol (2):

[Representación química 6]



(en la fórmula, R^1 representa alquilo inferior, y Me representa metilo).

5 [3]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) descrito en [2] anteriormente, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante:

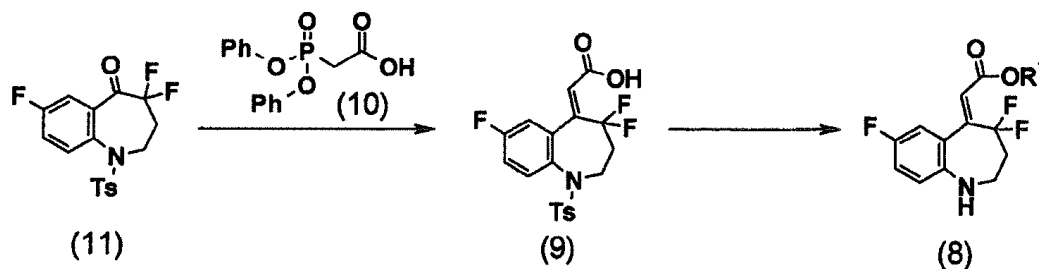
10 (X-1) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (8) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (9) a partir de un compuesto de fórmula (11) y ácido difenilfosfonoacético (10), y

15

una etapa de producción del compuesto de fórmula (8) a partir del compuesto de fórmula (9):

[Representación química 7]



(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo, Ph representa fenilo, y R¹ representa alquilo inferior); o

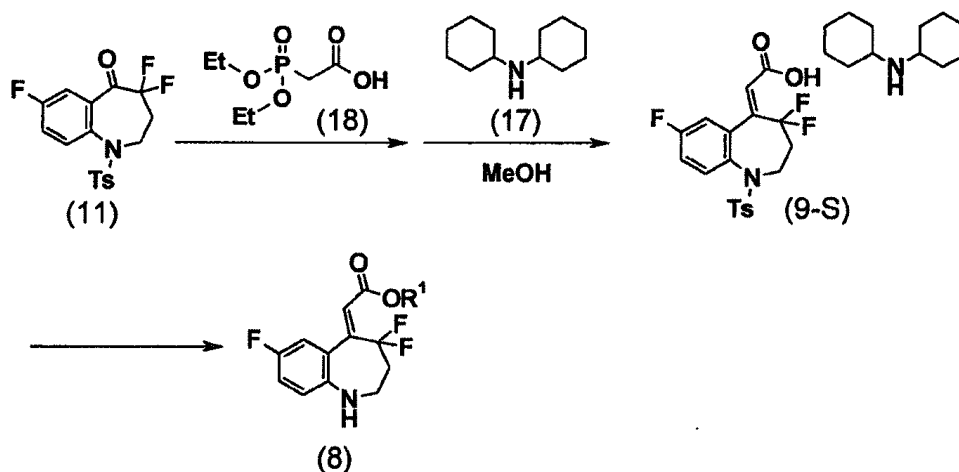
- 5 (X-2) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (8) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (9-S) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (11) con ácido dietilfosfonoacético (18), y tratar el producto en bruto obtenido con dicitohexilamina (17) en metanol, y

10

una etapa de producción del compuesto de fórmula (8) a partir del compuesto de fórmula (9-S):

[Representación química 8]



15

(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo, Et representa etilo y R¹ representa alquilo inferior).

[4]

20

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) descrito en [3] anteriormente, usando el compuesto de fórmula (11) producido mediante:

(Y-1) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (11) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

25

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (14) a partir de un compuesto de fórmula (16) y 4-clorobutirato de metilo (15),

30

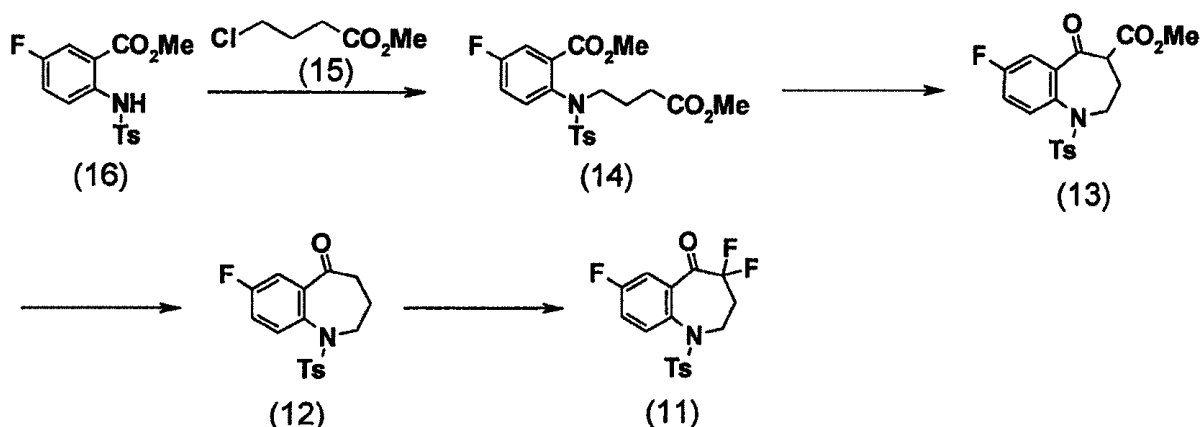
una etapa de producción de un compuesto de fórmula (13) a partir del compuesto de fórmula (14),

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (12) a partir del compuesto de fórmula (13), y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (11) a partir del compuesto de fórmula (12):

35

[Representación química 9]



(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo y Me representa metilo).

5 [5]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) descrito en [4] anteriormente, en el que en el procedimiento de producción (Y-1), se produce el compuesto de fórmula (13) sin aislar el compuesto de fórmula (14), y se produce el compuesto de fórmula (12) sin aislar el compuesto de fórmula (13).

10 [6]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) descrito en [2] a [5] anteriormente, usando el compuesto de fórmula (7) producido mediante uno cualquiera de:

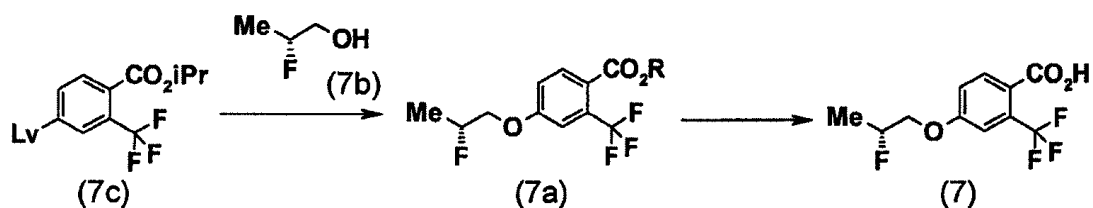
15 (Z-1) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

20 una etapa de producción de un compuesto de fórmula (7a) a partir de un compuesto de fórmula (7c) y (2R)-2-fluoropropanol (7b), y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7a):

[Representación química 10]

25

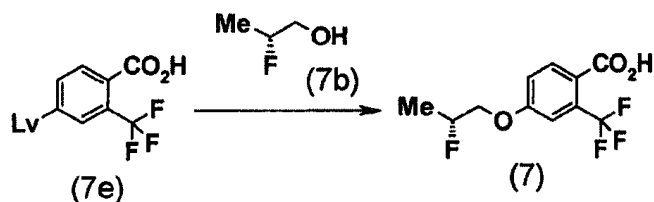


(en la fórmula, Lv representa un grupo saliente, Me representa metilo, iPr representa isopropilo y R representa isopropilo o (2R)-2-fluoropropil);

30 (Z-2) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que es

35 una etapa de producción del compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7e) y (2R)-2-fluoropropanol (7b):

[Representación química 11]



(en la fórmula, Lv representa un grupo saliente y Me representa metilo); o

- 5 (Z-3) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

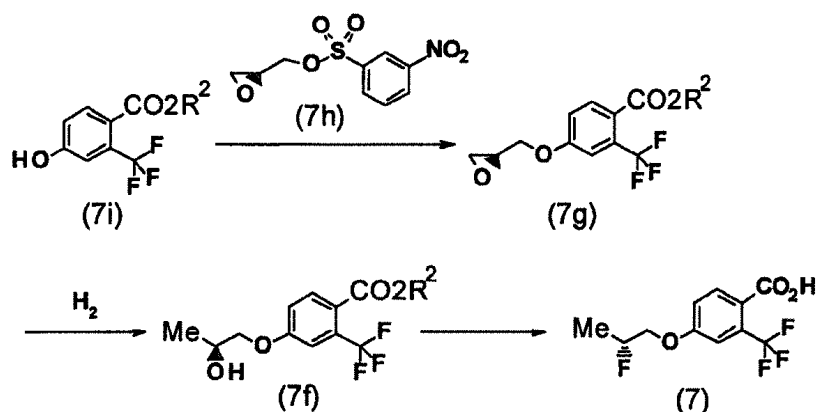
una etapa de producción de un compuesto de fórmula (7g) a partir de un compuesto de fórmula (7i) y 3-nitrobenzenosulfonato de (S)-glicidilo (7h),

- 10 una etapa de producción de un compuesto de fórmula (7f) mediante la reacción de hidrogenación del compuesto de fórmula (7g), y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7f):

15

[Representación química 12]



- 20 (en la fórmula, R² representa alquilo inferior y Me representa metilo).

[7]

- 25 El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (X-1) para producir el compuesto de fórmula (8) descrito en [3] anteriormente, el procedimiento mostrado en (Z-1) para producir el compuesto de fórmula (7) descrito en [6] anteriormente, y el procedimiento de producción descrito en [2] anteriormente.

[8]

- 30 El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (X-2) para producir el compuesto de fórmula (8) descrito en [3] anteriormente, el procedimiento mostrado en (Z-1) para producir el compuesto de fórmula (7) descrito en [6] anteriormente, y el procedimiento de producción descrito en [2] anteriormente.

35

[9]

- 40 El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (X-1) para producir el compuesto de fórmula (8) descrito en [3] anteriormente, el procedimiento mostrado en (Z-2) para producir el compuesto de fórmula (7) descrito en [6] anteriormente, y el procedimiento de producción descrito en [2] anteriormente.

[10]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (X-2) para producir el compuesto de fórmula (8) descrito en [3] anteriormente, el procedimiento mostrado en (Z-2) para producir el compuesto de fórmula (7) descrito en [6] anteriormente, y el procedimiento de producción descrito en [2] anteriormente.

[11]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (X-1) para producir el compuesto de fórmula (8) descrito en [3] anteriormente, el procedimiento mostrado en (Z-3) para producir el compuesto de fórmula (7) descrito en [6] anteriormente, y el procedimiento de producción descrito en [2] anteriormente.

[12]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (X-2) para producir el compuesto de fórmula (8) descrito en [3] anteriormente, el procedimiento mostrado en (Z-3) para producir el compuesto de fórmula (7) descrito en [6] anteriormente, y el procedimiento de producción descrito en [2] anteriormente.

[13]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (Y-1) para producir el compuesto de fórmula (11) descrito en [4] anteriormente y el procedimiento de producción descrito en uno cualquiera de [7] a [12] anteriormente.

[14]

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que consiste en el procedimiento mostrado en (Y-1) para producir el compuesto de fórmula (11) descrito en [5] anteriormente y el procedimiento de producción descrito en uno cualquiera de [7] a [12] anteriormente.

[15]

Cloruro de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetilo (compuesto de fórmula (3)).

[16]

5-Fluoro-2-[(4-metoxi-4-oxobutil)[(4-metilfenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo (compuesto de fórmula (14)).

Y, el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (14) son ambos compuestos nuevos y productos intermedios sintéticos útiles en la presente invención.

Además, en los esquemas de reacción descritos en la presente memoria descriptiva, un “grupo saliente” representado por “Lv” es un grupo saliente usado frecuentemente, tal como fluoro, cloro, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo y trifluorometanosulfoniloxilo; en una realización, fluoro, cloro o metanosulfoniloxilo; en otra realización, fluoro o cloro; y en todavía en otra realización, fluoro. Además, el “alquilo inferior” representado por R¹ y R² es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, específicamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, o similares; en una realización, metilo o etilo; y en otra realización, metilo.

La presente invención incluye no sólo los compuestos sino también sales de los mismos descritos en los esquemas de reacción (II) (i) a (iii) a continuación, y también los procedimientos de síntesis que los usan. En una realización de tales sales, los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares; sales con bases inorgánicas que contienen metales tales como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y diciclohexilamina y similares; y sales de amonio y similares.

Adicionalmente, la presente invención incluye además diversos hidratos, solvatos y sustancias cristalinas polimórficas de los compuestos y sales de los mismos descritos en los esquemas de reacción (II) (i) a (iii) a

continuación, y también los procedimientos de síntesis que los usan. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos y no reactivos, y los procedimientos de síntesis que los usan.

5 Efectos de la invención

El procedimiento de producción de la presente invención tiene un número de etapas menor, un rendimiento mayor y un coste inferior en comparación con los procedimientos en la técnica relacionada, y puede emplearse de manera adecuada para la producción industrial del compuesto de fórmula (1) como un medicamento. Además, los productos intermedios sintéticos en la presente invención son útiles como productos intermedios para su uso en los procedimientos de síntesis de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo α del compuesto de fórmula (1) producido en el ejemplo 1.

La figura 2 muestra un diagrama de DSC del cristal de tipo α del compuesto de fórmula (1) producido en el ejemplo 1.

La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo β del compuesto de fórmula (1) producido en el ejemplo 2 (procedimiento alternativo 2 para la etapa 12 del ejemplo 1).

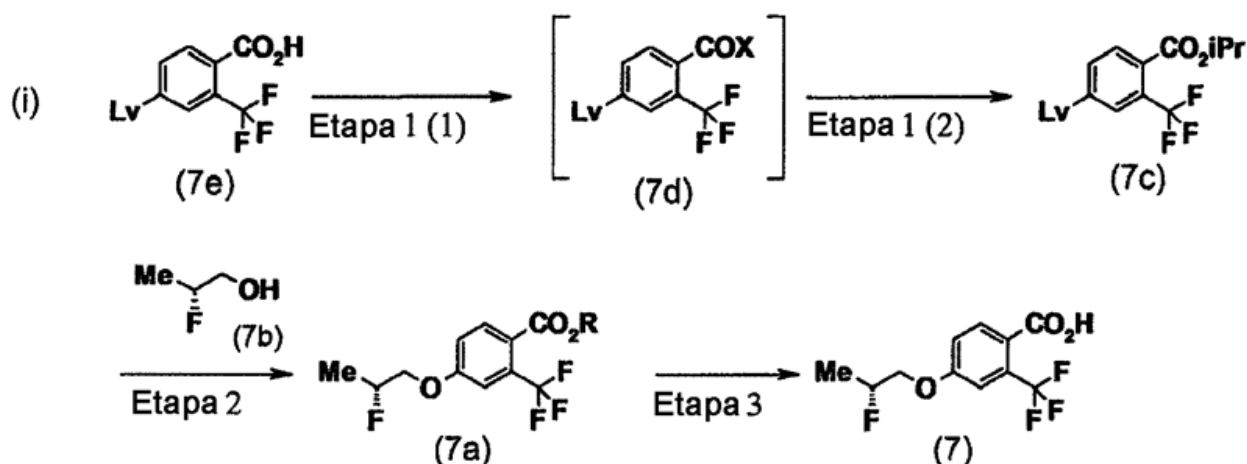
La figura 4 muestra un diagrama de DSC del cristal de tipo β del compuesto de fórmula (1) producido en el ejemplo 2 (procedimiento alternativo 2 para la etapa 12 del ejemplo 1).

Realizaciones para llevar a cabo la invención

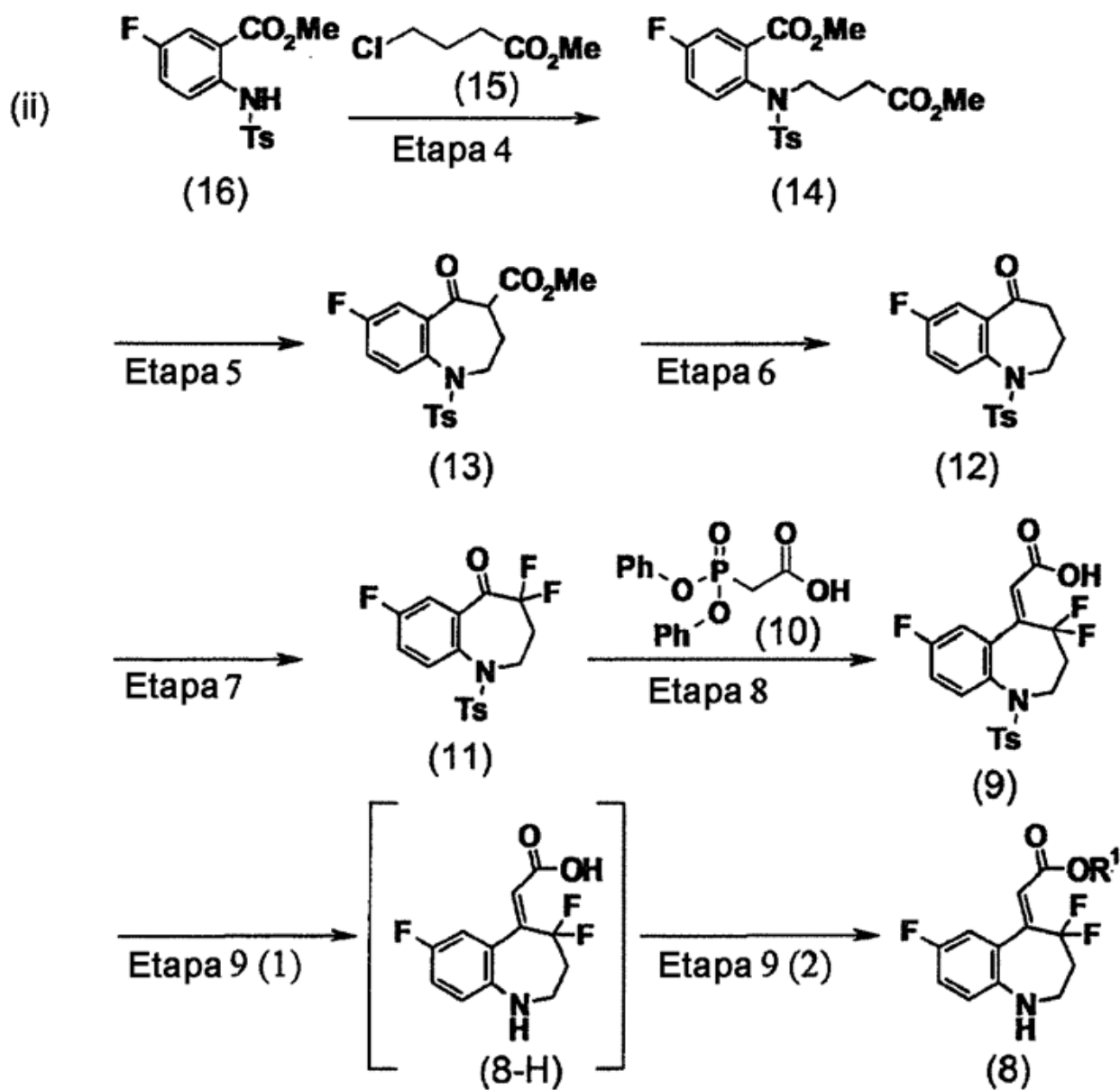
En el esquema de reacción (II) se muestra un procedimiento para producir un compuesto de 4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina de la presente invención (etapas 1 a 12), y a continuación se describirá una realización de cada etapa en el orden desde la etapa 1 hasta la etapa 12. Además, el compuesto de fórmula (16) puede producirse mediante el procedimiento descrito en el documento no de patente 1, y también pueden producirse otros compuestos de material de partida mediante un procedimiento que es evidente para un experto en la técnica.

Esquema de reacción (II)

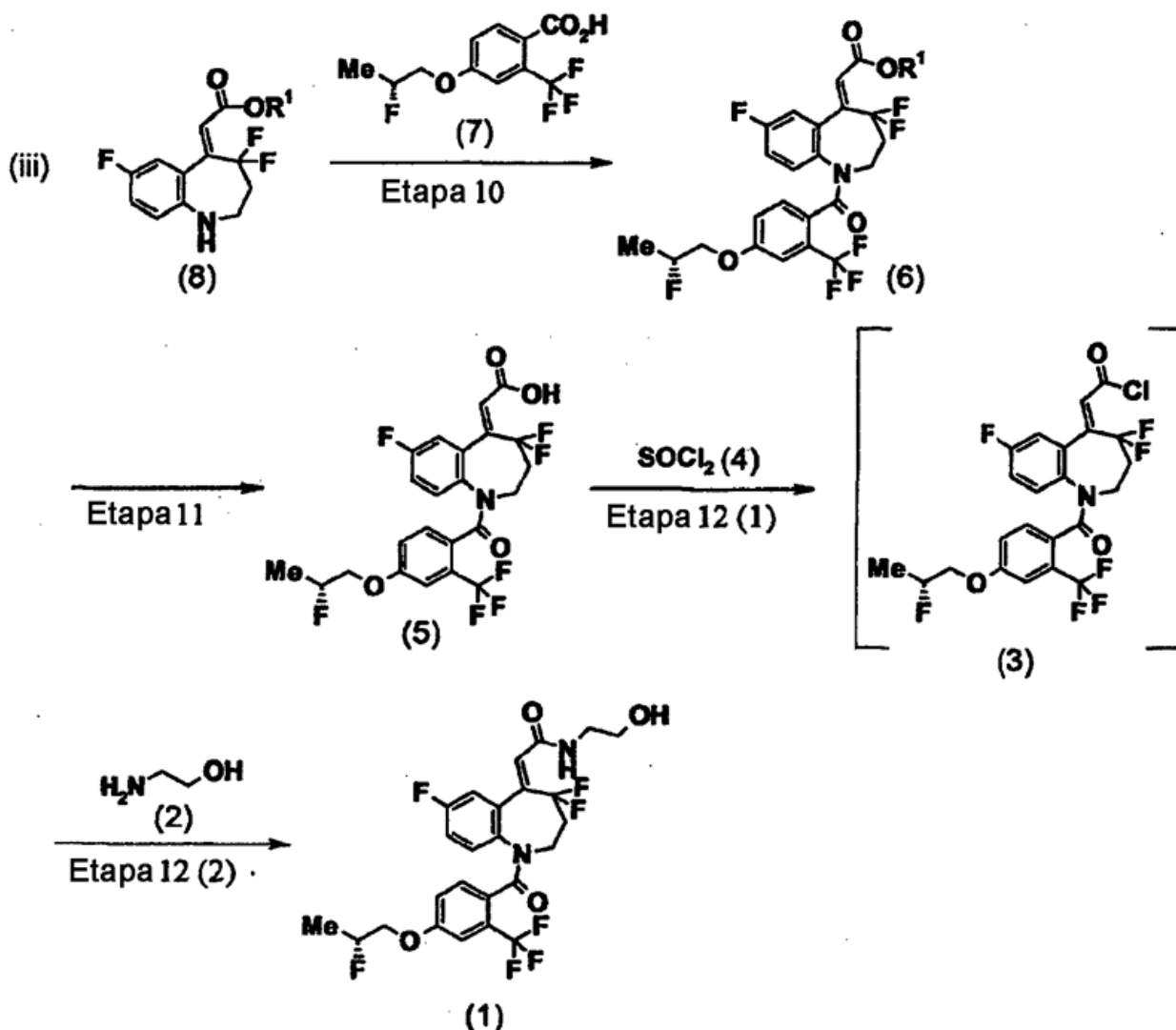
[Representación química 13]



[Representación química 14]



[Representación química 15]



(en la fórmula, Lv representa un grupo saliente, X representa halógeno, iPr representa isopropilo, Me representa metilo, R representa isopropilo o (2R)-2-fluoropropilo, Ts representa p-toluenosulfonilo, Ph representa fenilo, y R¹ representa alquilo inferior).

(Etapa 1)

La etapa 1 mostrada en el esquema de reacción (II) (i) es una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (7e) con un agente de halogenación para producir un haluro de ácido de fórmula (7d). Entonces, sin aislamiento del haluro de ácido obtenido, se hace reaccionar el haluro de ácido con 2-propanol en presencia de una base adecuada para producir un éster isopropílico de fórmula (7c). Los ejemplos del agente de halogenación en la etapa 1(1) incluyen oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, dicloruro de oxalilo. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de -20°C a 60°C en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, y similares. Y, la base usada en la etapa 1 (2) no está limitada particularmente, sino que ejemplos de la misma incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, y similares.

(Etapa 2)

La etapa 2 mostrada en el esquema de reacción (II) (i) es una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (7c) que tiene un grupo saliente Lv con (2R)-2-fluoropropanol (7b) para producir un compuesto de fórmula (7a) mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática.

En la reacción de la presente etapa, se usan un compuesto de fórmula (7c) y (2R)-2-fluoropropanol (7b) en

cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de 0°C a 80°C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción o sin un disolvente, y en presencia de una base adecuada. Ejemplos del disolvente usados en el presente documento son hidrocarburos aromáticos seleccionados de benceno, tolueno, xileno, éteres seleccionados de dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, hidrocarburos halogenados seleccionados de diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. En este caso, los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas seleccionadas de trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, aunque en una realización, son bases inorgánicas; en otra realización, carbonato de cesio, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio; y en todavía en otra realización, terc-butóxido de potasio.

Adicionalmente, en la reacción de sustitución nucleófila aromática de la etapa 2, el tiempo de reacción varía dependiendo de la base usada, por ejemplo como en el "(procedimiento alternativo para la etapa 2 del ejemplo 1)" descrito en el ejemplo 2 a continuación, cuando se usa carbonato de cesio, lleva aproximadamente 27 horas de 25°C a 50°C hasta que se completa la reacción, pero cuando se usa terc-butóxido de potasio como en las "(etapas 1 a 3)" descritas en el ejemplo 1, la reacción se completa en 5 horas a 0°C, y por tanto, puede reducirse el tiempo de reacción.

(Etapa 3)

La etapa 3 mostrada en el esquema de reacción (II) (i) es una etapa en la que se hidroliza el compuesto de fórmula (7a) para producir un compuesto de fórmula (7).

La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo, por ejemplo, con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Etapa 4)

La etapa 4 mostrada en el esquema de reacción (II) (ii) es una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (16) con 4-clorobutirato de metilo (15) para producir un compuesto de fórmula (14).

En esta reacción, se usan el compuesto de fórmula (16) y 4-clorobutirato de metilo (15) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de 0°C a 80°C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, y en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están limitados particularmente, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio, y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares. Además, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de yoduros tales como yoduro de potasio.

(Etapa 5)

La etapa 5 mostrada en el esquema de reacción (II) (ii) es una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (14) en presencia de una base adecuada para producir un compuesto de fórmula (13).

En esta reacción, se agita el compuesto de fórmula (14) en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de -20°C a 80°C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, y en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están limitados particularmente, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares.

(Etapa 6)

La etapa 6 mostrada en el esquema de reacción (II) (ii) es una etapa en la que se calienta un compuesto de fórmula (13) para producir un compuesto de fórmula (12) mediante una reacción de descarboxilación de Krapcho.

En esta reacción, se agita el compuesto de fórmula (13) con calentamiento, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días en un disolvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, y similares. Además, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de cloruros tales como cianuros de cloruro de litio y similares, o en presencia de cianuros tales como cianuro de potasio y similares.

(Etapa 7)

La etapa 7 mostrada en el esquema de reacción (II) (ii) es una etapa en la que se hace reaccionar el compuesto de fórmula (12) con un agente de fluoración nucleófila para producir un compuesto de fórmula (11).

En esta reacción, se agita el compuesto de fórmula (12) en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de temperatura ambiente a 100°C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. En este caso, los ejemplos del agente de fluoración nucleófila incluyen bis(tetrafluoroborato) de N,N'-difluoro-2,2'-bipiridinio, tetrafluoroborato de 2,6-dicloro-1-fluoropiridinio, tetrafluoroborato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, y similares. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen acetonitrilo, acetato, ácido fórmico, y similares. Además, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción del compuesto de fórmula (12) en presencia de un ácido. Además, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción del compuesto de fórmula (12) en presencia de una cantidad catalítica de trifluorometanosulfonato de sodio.

(Etapa 8)

La etapa 8 mostrada en el esquema de reacción (II) (ii) es una etapa en la que se produce un compuesto de fórmula (9) a partir del compuesto de fórmula (11) mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

En este caso, mediante el uso de ácido difenilfosfonoacético (10) como un reactivo para una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, la reacción avanza con alta selectividad Z, y el compuesto de fórmula (9) puede producirse eficazmente.

En esta reacción, se agita una mezcla del compuesto de fórmula (11) y ácido difenilfosfonoacético (10) en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta temperatura ambiente, y preferiblemente de -78°C a 0°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, y en presencia de una base adecuada. En este caso, los ejemplos de la base incluyen 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, hidruro de sodio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, hidróxido de beciltrimetilamonio, y similares, en una realización, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, hidruro de sodio y hexametildisilazida de sodio, y en otra realización, hexametildisilazida de sodio. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, y una mezcla de los mismos, en una realización, tolueno, dietil éter, tetrahidrofurano, y dimetoxietano, y en otra realización, tetrahidrofurano.

(Etapa 9)

La etapa 9 mostrada en el esquema de reacción (II) (ii) es una etapa en la que se esterifica el compuesto de fórmula (9) tras la retirada de un grupo p-toluenosulfonilo del mismo para producir un compuesto de fórmula (8). La etapa de retirada del grupo p-toluenosulfonilo mostrada en la etapa 9 (1) y la reacción de esterificación mostrada en la etapa 9 (2) pueden llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene y Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons Inc., 1999 tal como se describió anteriormente.

(Etapa 10)

La etapa 10 mostrada en el esquema de reacción (II) (iii) es una etapa en la que se convierte el compuesto de ácido carboxílico de fórmula (7) en un derivado reactivo y entonces se amida con el compuesto de fórmula (8) para producir un compuesto de fórmula (6). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido que pueden obtenerse mediante la reacción con un agente de halogenación seleccionado de oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo, anhídridos de ácido mixtos que pueden obtenerse mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo, y ésteres activos obtenidos mediante la reacción con 1-hidroxibenzotriazol. La reacción del derivado reactivo y el compuesto de fórmula (8) puede llevarse a cabo en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de -20°C a 60°C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, y éteres.

(Etapa 11)

La etapa 11 mostrada en el esquema de reacción (II) (iii) es una etapa en la que se produce un compuesto de fórmula (5) mediante una reacción de hidrólisis del compuesto de fórmula (6).

La condición de reacción es la misma que la de la etapa 3 mostrada en el esquema de reacción (II) (i).

(Etapa 12)

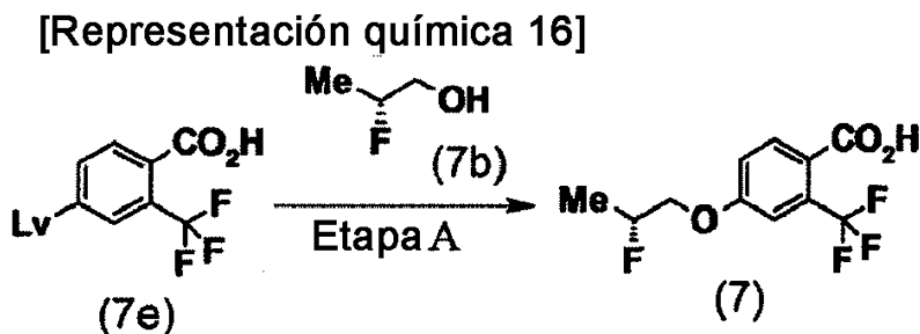
5 La etapa 12 mostrada en el esquema de reacción (II) (iii) es una etapa en la que se convierte el compuesto de fórmula (5) en el cloruro de ácido carboxílico de fórmula (3) usando cloruro de tionilo (4), y luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula (3) obtenido con 2-aminoetanol (2) en presencia de una base adecuada para producir el compuesto de fórmula (1).

10 Esta reacción se lleva a cabo con enfriamiento, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta temperatura ambiente, o en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente hasta calentamiento, en un disolvente orgánico que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

15 Además, puede ser ventajoso en algunos casos, para la buena marcha de la reacción, llevar a cabo la reacción usando una cantidad en exceso de 2-aminoetanol (2) o en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, picolina, y lutidina. Además, puede usarse una sal de una base débil y un ácido fuerte, tal como clorhidrato de piridina, p-toluenosulfonato de piridina, clorhidrato de N,N-dimetilanilina, y similares. La piridina también puede usarse como disolvente.

En otra realización del procedimiento de producción de la presente invención, se muestran específicamente otros procedimientos para producir el compuesto de fórmula (7) en el esquema de reacción (II) en el esquema de reacción (III) siguiente.

Esquema de reacción (III)



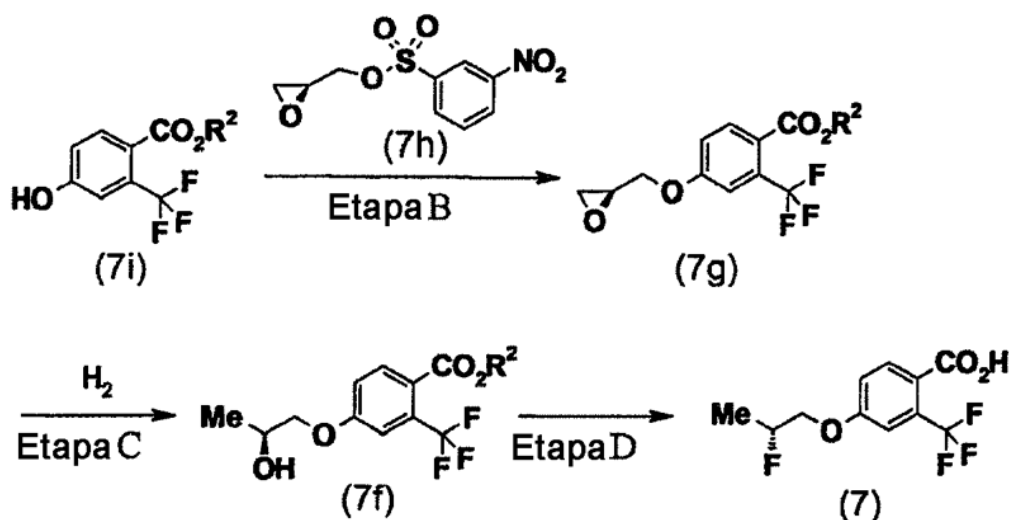
30 (en la fórmula, Lv representa un grupo saliente y Me representa metilo).

La etapa A es una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (7e) con (2R)-2-fluoropropanol (7b) para producir el compuesto de fórmula (7). La condición de reacción es la misma que la de la etapa 2 mostrada en el esquema de reacción (II).

35 En otra realización, se describe específicamente otro procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) en el esquema de reacción (IV) siguiente.

Esquema de reacción (IV)

[Representación química 17]



(en la fórmula, R^2 representa alquilo inferior y Me representa metilo).

5 (Etapa B)

La etapa B es una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (7i) con 3-nitrobenzenosulfonato de (S)-glicidilo (7h) para producir un compuesto de (7g).

- 10 En esta reacción, se usan el compuesto de fórmula (7i) y el 3-nitrobenzenosulfonato de (S)-glicidilo (7h) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de 0°C a 80°C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, y en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están limitados particularmente, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio, y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, terc-butoxido de potasio, y similares. Además, puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de fluoruro de cesio.

(Etapa C)

- 25 La etapa C es una etapa en la que se produce un compuesto de (7f) mediante hidrogenación de un compuesto de fórmula (7g).

- 30 En esta reacción, se agita el compuesto de fórmula (7g), habitualmente durante de 1 hora a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción en presencia de un catalizador metálico bajo una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están limitados particularmente, sino que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Como catalizador metálico, se usan preferiblemente catalizadores de paladio tales como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, y similares, catalizadores de platino tales como una placa de platino, óxido de platino, y similares, catalizadores de níquel tales como níquel reducido, níquel Raney, y similares, catalizadores de rodio tales como tris(trifenilfosfina)clororrodio y similares, o catalizadores de hierro tales como hierro reducido y similares. En lugar del gas hidrógeno, también puede usarse desde una cantidad equivalente hasta una cantidad en exceso de ácido fórmico o formiato de amonio como fuente de hidrógeno, en relación con el compuesto de fórmula (7g).

(Etapa D)

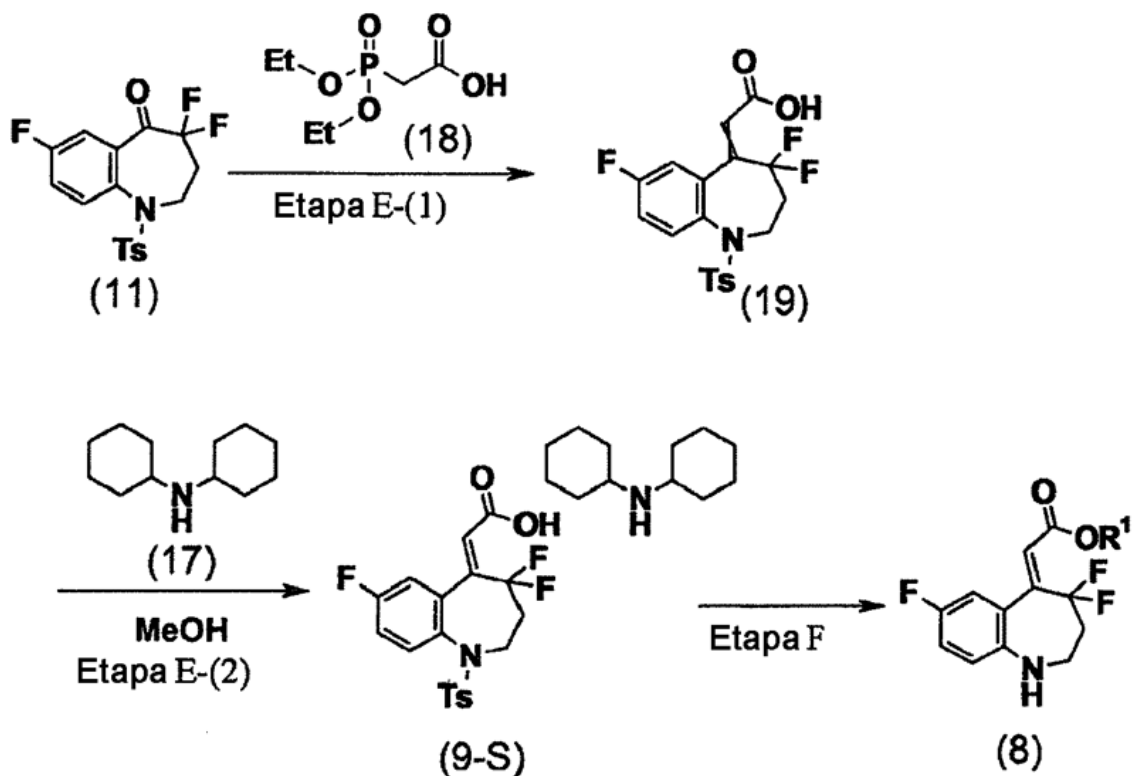
- 45 La etapa D es una etapa en la que el compuesto de fórmula (7f) se convierte en el compuesto de fórmula (7). La condición de reacción es la misma que la de las etapas 8 y 9 mostradas en el esquema de reacción (I) (i-2).

En el esquema de reacción (V) siguiente se describe específicamente un procedimiento alternativo (las etapas E a F) para producir el compuesto de fórmula (8) mostrado en el esquema de reacción (II), que es otra realización del

procedimiento de producción de la presente invención.

Esquema de reacción (V)

[Representación química 18]



(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo, el compuesto de fórmula (19) que tiene dobles enlaces reticulados representa una mezcla de formas E y formas Z de los dobles enlaces, y R¹ representa alquilo inferior).

(Etapa E-(1))

La etapa E-(1) mostrada en el esquema de reacción (V) es una etapa en la que se produce un compuesto de fórmula (19) mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto de fórmula (11) y ácido dietilfosfonoacético (18). La presente etapa puede llevarse a cabo en la misma condición de reacción que la etapa 8 en el esquema de reacción (II) (ii) excepto que se usa el compuesto de fórmula (18) en lugar del compuesto de fórmula (10).

(Etapa E-(2))

La etapa E-(2) mostrada en el esquema de reacción (V) es una etapa en la que se hace reaccionar el compuesto de fórmula (19) con dicitlohexilamina (17) en metanol para producir una sal de dicitlohexilamina de fórmula (9-S).

En esta reacción, se usan el compuesto de fórmula (19) y dicitlohexilamina en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en metanol, y se recoge el cristal de fórmula (9-S) así precipitado mediante filtración.

(Etapa F)

La etapa F mostrada en el esquema de reacción (V) es una etapa en la que se produce el compuesto de fórmula (8) a partir del compuesto de fórmula (9-S). La condición de reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el procedimiento para producir el compuesto de fórmula (8-M) descrito en el documento no de patente 1 (indicado como el compuesto [8] en el documento).

Como compuesto de fórmula (1), existen los dos tipos siguientes de cristales polimórficos, y por tanto, se adquirió el cristal de tipo α del compuesto de fórmula (1) en el ejemplo de referencia, y los ejemplos 1 y 2 (procedimiento alternativo 1 para la etapa 12 del ejemplo 1) y se adquirió el cristal de tipo β del compuesto de fórmula (1) en el ejemplo 2 (procedimiento alternativo 2 para la etapa 12 del ejemplo 1).

(Cristal de tipo α)

El cristal de tipo α es un cristal caracterizado por mostrar picos a 2θ ($^\circ$) de aproximadamente 7,14, aproximadamente 8,86, aproximadamente 9,62, aproximadamente 12,98, aproximadamente 14,36, aproximadamente 14,84, aproximadamente 15,90, aproximadamente 17,20, aproximadamente 17,94, aproximadamente 18,44, aproximadamente 18,64, aproximadamente 20,64, aproximadamente 21,62, aproximadamente 22,62, aproximadamente 23,14, aproximadamente 23,57, aproximadamente 25,32 y aproximadamente 25,84 en la difracción de rayos X de polvo usando Cu como fuente de radiación, y en otra realización, un cristal que tiene además una temperatura de inicio endotérmico de aproximadamente 154,18°C en DSC. Además, los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo y el análisis de DSC del cristal de tipo α obtenido en el ejemplo 1 se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente. El cristal fue estable en las condiciones de conservación de 40°C/75% de HR durante 3 meses.

(Cristal de tipo β)

El cristal de tipo β es un cristal caracterizado por mostrar picos a 2θ ($^\circ$) de aproximadamente 6,44, aproximadamente 8,26, aproximadamente 10,44, aproximadamente 12,88, aproximadamente 13,72, aproximadamente 14,82, aproximadamente 16,50, aproximadamente 20,92, aproximadamente 23,16, aproximadamente 25,74 y aproximadamente 27,20 en la difracción de rayos X de polvo usando Cu como fuente de radiación, y en otra realización, un cristal que tiene además una temperatura de inicio endotérmico de aproximadamente 101,32°C en DSC. Además, los resultados del análisis de rayos X de polvo y el análisis de DSC del cristal de tipo β obtenido en el ejemplo 2 (procedimiento alternativo 2 para la etapa 12 del ejemplo 1) se muestran en las figuras 3 y 4, respectivamente.

Además, con los patrones de difracción de rayos X de polvo, los ángulos de difracción y los patrones globales son importantes para la identificación de cristales en lo que se refiere a las propiedades de los datos, y puesto que la intensidad relativa puede variar ligeramente dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, no deben considerarse estrictamente. Adicionalmente, el término "aproximadamente" tal como se usa en los valores de los ángulos de difracción (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de polvo significa un valor aproximado, en una realización, significa un intervalo del valor $\pm 0,2^\circ$, y en todavía en otra realización, un intervalo del valor $\pm 0,1^\circ$. Además, el término "aproximadamente" tal como se usa en el valor de la temperatura de inicio endotérmico en DSC significa un valor de la temperatura del inicio endotérmico (inicio de extrapolación), en otra realización, un intervalo del valor $\pm 2^\circ\text{C}$, y en todavía en otra realización, un intervalo del valor $\pm 1^\circ\text{C}$.

A continuación, se muestra el procedimiento conocido para producir un compuesto de fórmula (1) mostrado en el esquema de reacción (I) y el rendimiento del mismo en el ejemplo de referencia. Además, en la presente memoria descriptiva, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) representa δ (ppm) de un pico en $^1\text{H-RMN}$ en deuterocloroformo, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) representa δ (ppm) de un pico en $^1\text{H-RMN}$ en dimetilsulfóxido- d_6 , "IE" representa EM-IE $[\text{M}]^+$, "FAB+" representa FAB-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$, "ESI+" representa ESI-EM $[\text{M}+\text{H}]^+$, y "ESI-" representa ESI-EM $[\text{M}-\text{H}]^-$.

(Ejemplo de referencia)

(Etapas 1)

Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de (2S)-2-hidroxipropilo (compuesto de fórmula (27))

Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 30 del documento de patente 1, se obtuvo 4-metilbencenosulfonato de (2S)-2-hidroxipropilo con un rendimiento del 48,4%. Además, en esta etapa, se usó cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para la purificación del producto.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,16 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,46 (3H, s), 3,83-4,00 (2H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

FAB+: 231

(Etapas 2)

Síntesis de acetato de (2S)-1-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]propan-2-ilo (compuesto de fórmula (24))

Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 30A del documento de patente 1, se obtuvo acetato de (2S)-1-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]propan-2-ilo con un rendimiento del 94,6%. Además, en esta etapa, se usó cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para la purificación del producto.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,22 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,97 (3H, s), 2,46 (3H, s), 4,00-4,08 (2H, m), 4,99-5,07 (1H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,3 Hz)

FAB+: 273

10 (Etapa 3)

Síntesis de ácido 4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoico (Compuesto de fórmula (26))

15 Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1 del documento de patente 1, se obtuvo ácido 4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoico con un rendimiento del 93,8%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 5,15 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,36-7,45 (6H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz)

FAB+: 297

20 (Etapas 4 y 5 (etapas sucesivas))

Síntesis de 4-hidrox-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto de fórmula (7i-M))

25 Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 26 del documento de patente 1, se obtuvo 4-hidrox-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,91 (3H, s), 5,45 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz)

30 FAB+: 221

(Etapa 6)

35 Síntesis de 4-[[2-(2S)-2-acetoxipropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto de fórmula (23))

Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 30B del documento de patente 1, se obtuvo 4-[[2-(2S)-2-acetoxipropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo con un rendimiento global de tres etapas, las etapas 4 a 6, del 65,6%.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,07 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,03-4,14 (2H, m), 4,94-5,05 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz)

FAB+: 321

45 (Etapa 7)

Síntesis de 4-[[2-(2S)-2-hidroxipropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto de fórmula (7f-M))

50 Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 31 del documento de patente 1, se obtuvo 4-[[2-(2S)-2-hidroxipropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo con un rendimiento del 82,6%. Además, en esta etapa, se usó cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para la purificación del producto.

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,38 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 3,99-4,04 (2H, m), 4,19-4,26 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz)

FAB+: 279

(Etapa 8)

60 Síntesis de 4-[[2-(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto de fórmula (7a-M))

Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 32 del documento de patente 1, se obtuvo 4-[[2-(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo con un rendimiento del 86,6%. Además, en esta etapa, se usó cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para la purificación del producto.

65

¹H-RMN (CDCl₃): 1,48 (3H, dd, J = 6,3, 23,4 Hz), 3,91 (3H, s), 4,07-4,16 (2H, m), 4,93-5,14 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz)

FAB+: 281

(Etapa 9)

Síntesis de ácido 4-[[2-(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico (Compuesto de fórmula (7))

Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 33 del documento de patente 1, se obtuvo ácido 4-[[2-(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico con un rendimiento del 97,1%.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,39 (3H, dd, J = 6,3, 23,4 Hz), 4,28-4,37 (2H, m), 4,95-5,15 (1H, m), 7,56-7,68 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 13,25 (1H, s)

FAB+: 267

(Etapa 10)

Síntesis de 2-[(3-cianopropil)[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]-5-fluorobenzoato de metilo (compuesto de fórmula (21))

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera que el procedimiento para producir el compuesto [3] descrito en el documento no de patente 1. Específicamente, se mezclaron 5-fluoro-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino}benzoato de metilo (167 g), 2-butanona (500 ml), 4-clorobutironitrilo (62,4 ml), carbonato de potasio (142 g) y yoduro de potasio (25,7 g), seguido por agitación a 80°C durante 29 horas. Se sometió la mezcla de reacción a una operación de separación de líquido mediante la adición de agua (500 ml). Se concentró esta fase orgánica a presión reducida, y entonces se añadió al residuo etanol (1000 ml), seguido por calentamiento a 50°C. Además, se añadió agua (500 ml) al mismo, seguido por enfriamiento hasta 4°C y agitación durante 3 horas. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con agua y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener 2-[(3-cianopropil)[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]-5-fluorobenzoato de metilo (187 g) con un rendimiento del 93,0%.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,94 (2H, quintete, J = 6,8 Hz), 2,43 (3H, s), 2,50-2,80 (2H, m), 3,52 (1H, a), 3,80-3,95 (4H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz), 7,10-7,15 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz)

IE: 390

(Etapa 11)

Síntesis de 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-4-carbonitrilo (compuesto de fórmula (20))

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera que el procedimiento para producir el compuesto [4] descrito en el documento no de patente 1. Específicamente, se mezclaron 2-[(3-cianopropil)[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]-5-fluorobenzoato de metilo (153 g) y N,N-dimetilformamida (613 ml), y a esta disolución se le añadió terc-butóxido de potasio (52,8 g) en porciones divididas con enfriamiento con hielo, seguido por enfriamiento y agitación de 10°C a 20°C durante 5 horas. A esta mezcla de reacción se le añadió agua (306 ml), seguido por neutralización con ácido clorhídrico concentrado (49,0 ml). A esta mezcla de reacción se le añadió agua (612 ml) en porciones divididas, seguido por agitación a 10°C. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración, se lavó con agua y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-4-carbonitrilo (132,5 g) con un rendimiento del 84,2%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,40 (3H, s), 3,96 (2H, a), 7,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,35-7,45 (4H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,10 (1H, s)

IE: 358

(Etapa 12)

Síntesis de 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (compuesto de fórmula (12))

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera que el procedimiento para producir el compuesto [5] descrito en el documento no de patente 1. Específicamente, se mezclaron acetato (20 ml), ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-4-carbonitrilo (10,0 g), seguido por agitación a 65°C durante 3 horas, y luego agitación de 85°C a 90°C durante 18 horas. A esta mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml), y se neutralizó la mezcla mediante la adición de una disolución de hidróxido de sodio (25,9 g)

y agua (100 ml) con enfriamiento con hielo y se extrajo mediante la adición de acetato de etilo (60 ml), y se extrajo adicionalmente mediante la adición de acetato de etilo (40 ml) a la fase acuosa. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas mediante tal extracción en dos veces, se lavaron con una disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (100 g), y entonces se evaporó el disolvente de las mismas a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetonitrilo (40 ml), piridina (6,75 ml), y cloruro de p-toluenosulfonilo (5,32 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A esta mezcla de reacción se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (1,17 g) y agua (20 ml), seguido por agitación durante 24 horas, y entonces se evaporó el acetonitrilo de la misma a presión reducida. Se extrajo esta mezcla de reacción mediante la adición de agua (30 ml) y acetato de etilo (50 ml), y se extrajo adicionalmente la fase acuosa mediante la adición de acetato de etilo (30 ml). Se combinaron las fases orgánicas obtenidas mediante tal extracción en dos veces y se lavaron con una disolución de ácido clorhídrico concentrado (6,98 ml) y agua (50 ml), y una disolución de cloruro de sodio (2,5 g) y agua (50 ml), y entonces se evaporó el disolvente de las mismas a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron etanol (30 ml) e isopropanol (10 ml), seguido por agitación a 10°C. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración y se secó a 50°C a presión reducida para obtener 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (8,42 g) con un rendimiento del 90,5%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,85 (2H, quintete, J = 6,0 Hz), 2,34-2,38 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, dt, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,0 Hz)

(Etapa 13)

Síntesis de 4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (compuesto de fórmula (11))

Se llevó a cabo la reacción de la misma manera que el procedimiento para producir el compuesto [6] descrito en el documento no de patente 1. Específicamente, se mezclaron acetonitrilo (360 ml), 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (60 g), ácido dimetilsulfúrico (25,6 ml), bis(tetrafluoroborato) de N,N'-difluoro-2,2'-bipiridio (86,1 g) y ácido sulfúrico concentrado (9,6 ml), seguido por agitación a 80°C durante 45 horas, y entonces se evaporó el disolvente de los mismos a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo (480 ml), agua (480 ml) y ácido clorhídrico concentrado (30 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente y entonces se llevó a cabo una operación de separación de líquido, y se extrajo la fase acuosa obtenida mediante la adición de acetato de etilo (240 ml). Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron con agua (300 ml), y entonces se añadieron agua (300 ml) y cloruro de sodio (15 g) a las mismas, seguido por agitación. Tras la filtración de los materiales insolubles, se llevó a cabo una operación de separación de líquido. Se evaporó el disolvente de la fase orgánica a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo (60 ml), tolueno (360 ml) y carbono activado (12 g), seguido por agitación a 60°C. Se separó el carbono activado mediante filtración de la disolución mixta y se lavó con tolueno (120 ml). Se combinaron el filtrado y el líquido de lavado, y se evaporó el disolvente de los mismos a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tolueno (90 ml), y se añadió adicionalmente al mismo n-heptano (240 ml), seguido por agitación a 20°C. Se recogió el cristal precipitado mediante filtración y se secó a 50°C a presión reducida para obtener 4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (53,6 g) con un rendimiento del 80,6%.

¹H-RMN (CDCl₃): 2,32-2,42 (2H, m), 2,43 (3H, s), 4,06-4,10 (2H, m), 7,19-7,26 (4H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz)

IE: 370

(Etapa 14)

Síntesis de sal de dicitclohexilamina del ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (compuesto de fórmula (9-S))

De la misma manera que el procedimiento para producir el compuesto [7] descrito en el documento no de patente 1, se obtuvo una sal de dicitclohexilamina del ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético con un rendimiento del 27,0%.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,17-1,36 (8H, m), 1,50-1,70 (6H, m), 1,78-1,90 (4H, m), 2,06-2,17 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,55 (1H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,90-4,03 (1H, m), 5,56 (1H, s), 6,93-7,01 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 11 Hz), 7,37-7,42 (1H, m), 7,56 (2H, d, J = 11 Hz)

FAB+: 412

(Etapa 15)

Síntesis de (2Z)-(4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden)acetato de metilo (compuesto de fórmula (8-M))

De la misma manera que el procedimiento para producir el compuesto [8] descrito en el documento no de patente 1, se obtuvo (2Z)-(4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden)acetato de metilo.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,47-2,63 (2H, m), 3,37 (2H, t, $J = 7,84$ Hz), 3,80 (3H, s), 6,14 (1H, s), 6,56-6,63 (1H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 6,93-6,98 (1H, m)

FAB+: 272

- 10 (Etapa 16)

Síntesis de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetato de metilo (compuesto de fórmula (6-M))

- 15 De la misma manera que el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 7 del documento de patente 1, se obtuvo (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetato de metilo con un rendimiento global de las etapas 15 y 16 del 86,5%.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,43 (3H, dd, $J = 8,6, 31,2$ Hz), 2,12-2,57 (2H, m), 3,01-3,30 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,98-4,19 (2H, m), 4,82-5,29 (2H, m), 6,16 (1H, s), 6,76-6,85 (2H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,27-7,37 (2H, m)

FAB+: 520

(Etapa 17)

- 25 Síntesis de ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (compuesto de fórmula (5))

- 30 De la misma manera que el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 20 del documento de patente 1, se obtuvo ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético con un rendimiento del 86,3%.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 1,33 (3H, dd, $J = 8,8, 31,5$ Hz), 2,34-2,40 (1H, m), 2,58-2,96 (1H, m), 3,01-3,29 (1H, m), 4,01-4,22 (2H, m), 4,75-5,06 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,70-6,76 (1H, m), 6,82-6,91 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,17-7,26 (2H, m)

FAB+: 506

(Etapa 18)

- 40 Síntesis de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida (compuesto de fórmula (1))

- 45 De la misma manera que el procedimiento descrito en el ejemplo 1 del documento de patente 1, se obtuvo cristal de tipo α de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida con un rendimiento del 54,7%.

- 50 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 1,32 (3H, dd, $J = 5,9, 29,8$ Hz), 2,32-2,46 (1H, a), 2,61-2,84 (1H, a), 3,03-3,27 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 4,02-4,22 (2H, m), 4,74 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,76-4,85 (1H, a), 4,87-5,06 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,70-6,78 (1H, m), 6,87 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,00-7,08 (1H, m), 7,19 (2H, dd, $J = 2,9$ Hz, 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, t, $J = 5,4$ Hz)

FAB+: 549

55 Ejemplos

- A continuación, se describen específicamente el procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) mostrado en el esquema de reacción (II) de la presente invención y otras realizaciones de tal procedimiento de la presente invención, mostrado en los esquemas de reacción (III), (IV) y (V) en los ejemplos a continuación. Además, la presente invención no se limita a estos ejemplos y puede modificarse o alterarse de manera apropiada según un procedimiento evidente para un experto en la técnica dentro un intervalo sin apartarse del propósito de la presente invención. Estas modificaciones y alteraciones también se incluyen en la presente invención. Además, los compuestos respectivos que son materiales de partida pueden producirse según un procedimiento evidente para un experto en la técnica.

- 65 Las etapas 1 a 12 mostradas en el esquema de reacción (II) se llevaron a cabo tal como se describe a continuación

para sintetizar el compuesto de fórmula (1).

Ejemplo 1

5 (Etapas 1 a 3)

Síntesis de ácido 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico (compuesto de fórmula (7))

10 Se mezclaron ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico (un compuesto de fórmula (7e) en el que Lv es fluoro, es decir, un compuesto de fórmula (7e-F) mostrado en el esquema de reacción (I) (i-2)) (50 g), acetato de etilo (250 ml), N,N-dimetilformamida (0,88 g) y cloruro de tionilo (42,9 g), seguido por agitación a 60°C durante 7 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadieron acetonitrilo (150 ml) y piridina (85,5 g), y se añadió 2-propanol (65,0 g) gota a gota al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se sometió el residuo a una operación de separación de líquido mediante la adición de tolueno (200 ml) y agua (200 ml). Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron con una disolución de ácido clorhídrico concentrado (71,0 g) y agua (200 ml), y luego se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (25 g) y agua (200 ml), y luego se concentró la fase orgánica a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno (125 ml) y se concentró la disolución a presión reducida para obtener un residuo aceitoso. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (350 ml), (2R)-2-fluoropropanol (30,9 g) y terc-butóxido de potasio (35,9 g), seguido por agitación a 0°C durante 5 horas. Se sometió la disolución de reacción a una operación de separación de líquido mediante la adición de cloruro de amonio (12,85 g) y agua (200 ml). Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (50 g) y agua (200 ml). Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron una disolución de hidróxido de sodio (19,2 g) y agua (120 ml), y metanol (360 ml), seguido por agitación a 60°C durante 19 horas. A la disolución de reacción se le añadieron agua (420 ml) y tolueno (60 ml), y a las fases acuosas obtenidas se le añadió ácido clorhídrico concentrado (49,7 g) y se cristalizaron. Se agitó la suspensión resultante a 20°C. Se filtró el cristal resultante y se lavó con una disolución acuosa al 30% de metanol (12 ml) para obtener cristal en bruto (76,8 g). Al cristal se le añadió 1-propanol (192 ml) y agua (144 ml), seguido por calentamiento a 55°C para disolver el cristal y luego enfriamiento. Tras confirmar la precipitación del cristal, se añadió agua (144 ml) al mismo, seguido por enfriamiento hasta 0°C. Se recogió el cristal resultante mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa de 1-propanol (36 ml de 1-propanol y 84 ml de agua), y se secó a 50°C a presión reducida para obtener ácido 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico (50,28 g) como un cristal blanco con un rendimiento del 78,6%.

35 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,48 (3H, dd, J = 23,6 Hz, 6,4 Hz), 4,08-4,17 (2H, m), 4,95-5,11 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz)

(Etapa 4)

40 Síntesis de 5-fluoro-2-[(4-metoxi-4-oxobutil)[(4-metilfenilsulfonil)amino]benzoato de metilo (compuesto de fórmula (14))

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5-fluoro-2-[(4-metilfenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo (30,0 g) y N,N-dimetilformamida (105 ml), seguido por agitación a 20°C. Se añadieron secuencialmente a los mismos una disolución de 4-clorobutirato de metilo (15,2 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml), una disolución de carbonato de potasio (25,7 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml), y una disolución de yoduro de potasio (4,62 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml), seguido por calentamiento hasta 80°C y agitación durante 8 horas. Tras confirmar una desaparición del material de partida, se llevó a cabo una operación de separación de líquido mediante la adición de tolueno (210 ml) y agua (240 ml). Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución de cloruro de sodio (7,5 g) y agua (150 ml), y luego se concentró la fase orgánica a presión reducida para ajustar la cantidad a aproximadamente 60 ml. Al residuo se le añadió tolueno (150 ml) y se concentró la disolución mixta a presión reducida. Se usó el residuo obtenido para la siguiente reacción sin purificación.

(Etapas 5 y 6 (procedimiento continuo))

55 Síntesis de 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (compuesto de fórmula (12))

60 Se enfrió una mezcla del residuo obtenido en la etapa 4 y N,N-dimetilformamida (300 ml) hasta 0°C, y se añadió al mismo terc-butóxido de potasio (13,0 g) en particiones de cinco veces, seguido por agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Tras confirmar la desaparición del material de partida, se añadieron la mismo ácido clorhídrico 6 M (18,7 ml) y agua (11,3 ml) para dar pH 4, deteniendo de ese modo la reacción.

65 Se calentó la mezcla obtenida hasta 120°C, seguido por agitación durante 7 horas. Tras confirmar una desaparición del material de partida, se enfrió la mezcla hasta 70°C. Tras añadir agua (105 ml) a la misma a 70°C, se confirmó la homogenización del sistema de reacción, seguido por enfriamiento lentamente hasta 50°C y luego se confirmó la precipitación del cristal. A continuación, se calentó la mezcla obtenida hasta 60°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (165 ml) a la misma a 60°C, seguido por agitación durante 30 minutos, luego enfriamiento hasta 20°C, y

agitación durante la noche. Se recogió el cristal resultante mediante filtración y se lavó el cristal con agua (150 ml). Se secó el cristal obtenido a 50°C a presión reducida para obtener 7-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (28,81 g) con un rendimiento global de las etapas 4 a 6 del 93,1%.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,88-1,94 (2H, m), 2,34-2,37 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,81-3,84 (2H, m), 7,18-7,28 (3H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 7,53-7,56 (2H, m)

ESI+: 333

- 10 (Etapas 7)

Síntesis de 4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (compuesto de fórmula (11))

- 15 Mediante el mismo procedimiento que la etapa 13 del ejemplo de referencia, se obtuvo 4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona con un rendimiento del 80,6%.

(Etapas 8 y 9)

- 20 Síntesis de (2Z)-(4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden)acetato de metilo (compuesto de fórmula (8) en la que R^1 es metilo, es decir, la fórmula (8-M) mostrada en el esquema de reacción (I) (ii))

- Se suspendió ácido difenilfosfonoacético (5,93 g) en tetrahidrofurano (44 ml), seguido por enfriamiento hasta de -66°C a -59°C, y entonces se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (disolución 1,9 M en tetrahidrofurano) (21,0 ml) gota a gota al mismo a lo largo de 15 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota una disolución de 4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (5,00 g) en tetrahidrofurano (20 ml) que se había enfriado en un baño de hielo seco/metanol, de -68°C a -60°C usando una cánula, seguido por lavado con tetrahidrofurano (15 ml). Tras agitación a -60°C o menos durante 2,5 horas, se calentó la mezcla hasta de -20°C hasta -15°C, seguido por agitación durante 18,5 horas. Se añadió agua (30 ml) a la misma, seguido por concentración a presión reducida hasta que la cantidad de la disolución de reacción alcanzó aproximadamente 50 ml. Al residuo obtenido se le añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml), seguido por extracción con 2-butanona (30 ml), y se lavó la fase orgánica obtenida con agua (30 ml) y una disolución acuosa al 20% de cloruro de sodio (4 g de cloruro de sodio, agua (20 ml)) y entonces se concentró a presión reducida hasta que la cantidad alcanzó aproximadamente 10 ml. Se añadió tolueno (25 ml) al residuo obtenido, seguido por concentración a presión reducida hasta que la cantidad alcanzó aproximadamente 10 ml, y se repitió de nuevo esta operación. Al residuo obtenido se le añadieron tolueno (25 ml) y ácido sulfúrico (7,5 ml), seguido por agitación de 80°C a 81°C durante 14,5 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió metanol (15 ml) a la misma, seguido por agitación de 60°C a 62°C durante 4 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron a la misma agua (25 ml) y disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (35 ml), seguido por extracción con 2-butanona (15 ml), y se extrajo la fase acuosa obtenida con 2-butanona (15 ml) y tolueno (15 ml). Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron dos veces con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio (1,5 g) y agua (30 ml), y una vez con agua (30 ml). Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno (15 ml), seguido por calentamiento hasta de 50°C a 60°C, y tras confirmar que se había disuelto el cristal, se añadió n-heptano (10 ml) gota a gota al mismo, y entonces se confirmó la precipitación del cristal. Tras añadirse adicionalmente n-heptano (20 ml) gota a gota al mismo, se enfrió la disolución de reacción hasta 15°C, seguido por agitación durante la noche. Se recogió el cristal resultante mediante filtración y se lavó con un disolvente mixto de tolueno (5 ml) y n-heptano (10 ml). Se secó el cristal obtenido a presión reducida a 50°C para obtener (2Z)-(4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden)acetato de metilo (2,90 g) con un rendimiento del 79,2%.

- 50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2,46-2,59 (2H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,92 (1H, a), 6,12 (1H, s), 6,55 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,4 Hz), 6,85 (1H, m), 6,93 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, 3,2 Hz)

(Etapas 10)

- 55 Síntesis de (2Z)-(4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden)acetato de metilo (compuesto de fórmula (6) en la que R^1 es metilo, es decir, la fórmula (6-M) mostrada en el esquema de reacción (I) (iii))

- 60 A una disolución mixta de ácido 4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi-2-(trifluorometil)benzoico (12,5 g), tolueno (100 ml) y N,N-dimetilformamida (171,6 mg) se le añadió cloruro de tionilo (6,70 g) a temperatura ambiente, seguido por agitación de 55°C a 65°C durante 1 hora y 20 minutos. Se concentró esta disolución de reacción a presión reducida para obtener un residuo A que contiene cloruro de 4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi-2-(trifluorometil)benzoilo. De manera separada, se disolvió (2Z)-(4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden)acetato de metilo (12,1 g) en acetonitrilo (75 ml), y entonces se añadió al mismo piridina (18,6 g) a temperatura ambiente. A esta disolución se le añadieron gota a gota una disolución mixta del residuo A y acetonitrilo (37,5 ml), seguido por agitación de 50°C a

57°C durante 14 horas. Se concentró esta disolución de reacción a presión reducida, y entonces se añadió a la misma acetato de etilo (125 ml), seguido por adición adicional de una disolución de hidróxido de sodio (2,83 g) y agua (125 ml) en un baño de hielo y luego se extrajo. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con una disolución de ácido clorhídrico concentrado (22,5 g) y agua (125 ml), y con una disolución de cloruro de sodio (6,25 g) y agua (125 ml), y entonces se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida. Se añadió etanol (112,5 ml) al residuo obtenido y se disolvió el residuo calentando a 61°C, seguido por adición gota a gota de agua (75 ml) al mismo y agitación a aproximadamente 20°C durante 63,5 horas. Se recogió el cristal obtenido mediante filtración, se lavó con una disolución mixta de etanol (15 ml) y agua (10 ml) y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetato de metilo (20,5 g) con un rendimiento del 88,5%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,33 (3H, dd, J = 6,4, 23,6 Hz), 2,20-2,60 (2H, m), 3,10-3,55 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,02-4,25 (2H, m), 4,70-5,14 (2H, m), 6,61-7,55 (7H, m)

ESI+: 519

(Etapa 11)

Síntesis de ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (compuesto de fórmula (5))

Se mezclaron (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetato de metilo (227,7 g), hidróxido de sodio (26,3 g), agua (910,8 ml) y etanol (1366 ml), seguido por agitación a 25°C durante 12 horas, y entonces se añadieron a los mismos ácido clorhídrico concentrado (58,5 ml) y cristal del ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (228 mg) producido en el "(procedimiento alternativo para la etapa 11 del ejemplo 1)" en el ejemplo 2 descrito más tarde, seguido por agitación durante 11 horas. A continuación, a esta mezcla se le añadió agua (1139 ml), seguido por agitación a 20°C durante 7 horas. Se recogió el cristal obtenido mediante filtración, se lavó con agua (455 ml) y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (216,6 g) con un rendimiento del 97,8%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,33 (3H, dd, J = 24,0 Hz, 6,4 Hz), 2,20-2,60 (2H, m), 3,00-3,60 (1H, m), 4,03-4,34 (2H, m), 4,60-5,20 (2H, m), 6,52-7,55 (7H, m), 13,26 (1H, a)

ESI+: 506

(Etapa 12)

Síntesis de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida (compuesto de fórmula (1))

Se mezclaron ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (10,0 g), acetato de etilo (100 ml) y N,N-dimetilformamida (100 mg), y a esta mezcla se le añadió cloruro de tionilo (2,17 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 65°C durante 2 horas y media. Se concentró esta disolución de reacción a presión reducida para obtener un residuo que contenía cloruro de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetilo. Se disolvió el residuo obtenido en acetonitrilo (50 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de 2-aminoetanol (24,2 g) y acetonitrilo (50 ml) a 5°C, seguido por agitación durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y se evaporó el acetonitrilo de la misma a presión reducida, seguido por extracción mediante la adición de acetato de etilo (100 ml). Se lavó esta fase orgánica secuencialmente con una disolución de ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y agua (100 ml), y con una disolución de cloruro de sodio (5 g) y agua (100 ml), y entonces se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió etanol (30 ml), y entonces se evaporó el disolvente de nuevo a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en etanol (80 ml), seguido por filtración. Al filtrado obtenido se le añadió agua (120 ml), seguido por calentamiento, y se añadió a mismo cristal de tipo α de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida (12 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente, luego enfriamiento y agitación a 15°C. Se recogió el cristal resultante mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa al 40% de etanol (20 ml) y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener cristal de tipo α de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida (9,26 g) con un rendimiento del 85,3%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,33 (3H, dd, J = 24,0 Hz, 6,8 Hz), 2,42 (1H, a), 2,67 (1H, a), 3,14 (1H, a), 3,25 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 6,0 Hz), 3,49 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 6,4 Hz), 4,01-4,21 (2H, m), 4,70 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,78 (1H, a), 4,86-5,06 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,39 (1H, t, J = 5,6 Hz)

ESI+: 549

Los resultados de la medición de difracción de rayos X en polvo y el análisis de DSC del cristal de tipo α de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida obtenido en esta etapa se muestran en las figuras 1 y 2,

Además, las condiciones de medición para la difracción de rayos X en polvo y el análisis de DSC son tal como sigue.

La difracción de rayos X en polvo se midió usando un dispositivo MXP18TAHF22 fabricado por Mac Science en las condiciones de un tubo de Cu, una corriente de tubo de 200 mA, una tensión de tubo de 40 kV, una amplitud de muestras de 0,020°, una velocidad de exploración de 3°/min, una longitud de onda de 1,54056 angstroms, y un ángulo de difracción de medición (2 θ) de 3° a 40°.

El análisis de DSC se realizó usando TA Instruments TA 5000 en las condiciones de un intervalo de temperatura de medición de temperatura ambiente a 300°C, una velocidad de calentamiento de 10°C/min, una velocidad de flujo de nitrógeno de 50 ml/min y un depósito de muestras de aluminio.

Ejemplo 2

A continuación se describirán procedimientos alternativos para varias etapas descritas en el ejemplo 1 como otra realización de la presente invención. Estos procedimientos alternativos pueden llevarse a cabo de maneja apropiada para producir el compuesto de fórmula (1), en lugar del procedimiento descrito en cada etapa descrita en el ejemplo 1.

(Procedimiento alternativo para la etapa 1 del ejemplo 1)

Síntesis de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de isopropilo (compuesto de fórmula (7c) en la que Lv es fluoro)

Se mezclaron ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico (150 g), acetato de etilo (1200 ml), N,N-dimetilformamida (2,78 ml) y cloruro de tionilo (78,9 ml), seguido por agitación a 70°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente de esta mezcla de reacción a presión reducida para obtener un residuo que contenía cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo. Al residuo obtenido se le añadieron acetonitrilo (450 ml) y piridina (291 ml), y se añadió 2-propanol (450 ml) gota a gota al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se sometió esta mezcla a una operación de separación de líquido mediante la adición de tolueno (600 ml) y agua (600 ml), seguido por extracción mediante la adición de tolueno (600 ml) a la fase acuosa. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se lavaron con ácido clorhídrico 3 M (1200 ml), y luego se lavaron adicionalmente con una disolución de cloruro de sodio (150 g) y agua (900 ml), y se evaporó el disolvente de las mismas a presión reducida para obtener 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de isopropilo (165 g) con un rendimiento del 91,5%.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 5,20-5,30 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 5,6, 8,8 Hz)

(Procedimiento alternativo para la etapa 2 del ejemplo 1)

Síntesis del compuesto de fórmula (7a)

Se mezclaron 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de isopropilo (3,00 g), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (12 ml), tolueno (3 ml), (2R)-2-fluoropropanol (1,40 g) y carbonato de cesio (7,81 g), seguido por agitación de 25°C a 50°C durante 27 horas. Se extrajo esta mezcla de reacción mediante la adición de tolueno (15 ml) y agua (36 ml). Se lavó esta fase orgánica con agua (30 ml) y se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida para obtener un residuo aceitoso. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-heptano/acetato de etilo = 20/1 → 15/1 → 5/1) para obtener (2R)-4-(2-fluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de isopropilo (2,77 g, un rendimiento de 77,8%, un valor de R_f = 0,4 (n-heptano/acetato de etilo = 5/1)), y 4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi-2-(trifluorometil)benzoato de (2R)-2-fluoropropilo (0,59 g, un rendimiento de 15,1%, un valor de R_f = 0,26 (n-heptano/acetato de etilo = 5/1)).

(2R)-4-(2-fluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de isopropilo (compuesto de fórmula (7a) en la que R es isopropilo)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,39 (3H, dd, J = 5,6, 23,6 Hz), 4,18-4,37 (2H, m), 4,94-5,17 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz)

ESI+: 309

4-[(2R)-2-Fluoropropil]oxi-2-(trifluorometil)benzoato de (2R)-2-fluoropropilo (compuesto de fórmula (7a) en la que R

es (2R)-2-fluoropropilo)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,32-1,43 (6H, m), 4,20-4,48 (4H, m), 4,91-5,13 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz)

ESI+: 327

(Procedimiento alternativo para las etapas 2 y 3 del ejemplo 1)

Síntesis del compuesto de fórmula (7)

Se mezclaron 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de isopropilo (6,00 g), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (24 ml), tolueno (6 ml), (2R)-2-fluoropropanol (3,37 g) y carbonato de cesio (19,5 g), seguido por agitación a 55°C durante 5 horas, y entonces se añadieron carbonato de cesio (3,91 g) y agua (0,3 ml) a los mismos, seguido por agitación a 55°C durante 75 horas. Se extrajo esta mezcla de reacción mediante la adición de tolueno (30 ml) y agua (72 ml). Se lavó esta fase orgánica con agua (60 ml), y entonces se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron secuencialmente una disolución de hidróxido de sodio (1,92 g) y agua (12 ml), y metanol (36 ml), seguido por agitación a 60°C durante 22 horas. A esta mezcla se le añadieron agua (42 ml) y tolueno (12 ml), y se lavó la fase acuosa. A esta fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico concentrado (4,16 ml), seguido por agitación a 20°C. Se recogió el cristal obtenido mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa al 30% de metanol (12 ml) y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener ácido 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico] (5,37 g) con un rendimiento del 84,2%.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,49 (3H, dd, J = 6,4 Hz, 23,2 Hz), 4,08-4,22 (2H, m), 4,96-5,14 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,8 Hz)

ESI-: 264

(Procedimiento alternativo para la etapa 11 del ejemplo 1)

Síntesis del compuesto de fórmula (5)

Se mezclaron (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden]acetato de metilo (16,0 g), hidróxido de sodio (1,85 g), agua (64 ml) y etanol (96 ml), seguido por agitación a 20°C durante 19 horas, y entonces se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,1 ml) a los mismos, seguido por agitación durante 2 horas. A continuación, a esta mezcla se le añadió agua (32 ml), seguido por agitación a 25°C durante 16 horas. Se añadió adicionalmente (48 ml) a la misma, seguido por agitación a 20°C durante 23 horas. Se recogió el cristal resultante mediante filtración, se lavó con agua (32 ml), y se secó a 50°C a presión reducida para obtener ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden]acético (15,2 g) con un rendimiento del 97,4%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,33 (3H, dd, J = 24,0 Hz, 6,4 Hz), 2,20-2,70 (2H, m), 3,10-3,60 (1H, m), 4,03-4,21 (2H, m), 4,76 (1H, a), 4,86-5,06 (1H, m), 6,54-7, 55 (7H, m), 13,31 (1H, a)

ESI+: 506

(Procedimiento alternativo 1 para la etapa 12 del ejemplo 1)

Síntesis del compuesto de fórmula (1)

Se mezclaron ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden]acético (5,0 g), acetato de etilo (50 ml) y N,N-dimetilformamida (50 mg), y a esta mezcla se le añadió cloruro de tionilo (1,77 g) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 64°C durante 4 horas y media. Se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida para obtener un residuo que contenía cloruro de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden]acetilo. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (25 ml), y se añadió la disolución gota a gota a una disolución mixta de 2-aminoetanol (12,1 g) y acetonitrilo (25 ml) a 5°C, seguido por agitación durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml), y se evaporó el acetonitrilo de la misma a presión reducida, seguido por extracción mediante la adición de acetato de etilo (50 ml). Se lavó esta fase orgánica secuencialmente con una disolución de ácido clorhídrico concentrado (2,5 g) y agua (50 ml), y una disolución de cloruro de sodio (2,5 g) y agua (50 ml), y entonces se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida. Se extrajo la mitad del residuo así obtenido y se añadió acetato de isopropilo (15 ml) al mismo, seguido por calentamiento y disolución a 78°C, y la adición de n-heptano (15 ml) gota a gota al mismo a la misma temperatura. Tras enfriamiento hasta 10°C, se agitó el cristal resultante a 10°C durante la noche. Se recogió el cristal resultante mediante filtración y se secó a 50°C a presión reducida para obtener cristal de tipo α de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden]acetamida (2,31 g, un rendimiento de 85,1%,

cuando se convierte en lo que se refiere al caso en que se usa una cantidad global).

(Procedimiento alternativo 2 para la etapa 12 del ejemplo 1)

5 Síntesis del compuesto de fórmula (1)

Se mezclaron ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (1,0 g), acetato de etilo (10 ml) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica), y a esta disolución mixta se le añadió cloruro de tionilo (217 µl), seguido por agitación a 65°C durante 1 hora. A continuación, se evaporó el disolvente de esta mezcla de reacción a presión reducida para obtener un residuo que contenía cloruro de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetilo. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (10 ml) y se añadió la disolución gota a gota a una disolución mixta de 2-aminoetanol (2,42 g) y acetonitrilo (10 ml) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml), y se evaporó el acetonitrilo de la misma a presión reducida, seguido por extracción mediante la adición de acetato de etilo (20 ml). Se lavó esta fase orgánica secuencialmente con ácido clorhídrico 0,6 M (20 ml), y agua (20 ml), y entonces se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió 2-propanol, y entonces se evaporó el disolvente del mismo a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió 2-propanol (2 ml), seguido por agitación, y se añadió n-heptano (8 ml) al mismo, seguido por agitación durante 4 horas. Se recogió el cristal resultante mediante filtración, se lavó con n-heptano (2 ml) y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener cristal de tipo β de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida (896 mg) con un rendimiento del 83,0%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,33 (3H, dd, J = 6,0, 23,6 Hz), 2,41 (1H, a), 2,67 (1H, a), 3,13 (1H, a), 3,23 (2H, dd, J = 6,0, 12,0 Hz), 3,48 (2H, dd, J = 6,0, 11,6 Hz), 4,01-4,21 (2H, m), 4,69 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,78 (1H, a), 4,86-5,05 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 5,2, 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,38 (1H, t, J = 6,0 Hz)

FAB+: 549

Los resultados de la medición de difracción de rayos X en polvo y el análisis de DSC del cristal de tipo β de (2Z)-N-(2-hidroxietil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetamida obtenida en esta etapa se muestran en las figuras 3 y 4,

Además, las condiciones de medición para cada análisis son iguales que las descritas en la etapa 12 del ejemplo 1.

Ejemplo 3

Cada etapa mostrada en el esquema de reacción (III) se llevó a cabo tal como sigue para obtener el compuesto de fórmula (7).

(Etapa A)

Síntesis de ácido 4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico (compuesto de fórmula (7))

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron (2R)-2-fluoropropanol (112,6 g) y ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico (el compuesto de fórmula (7e-F)) (166,7 g) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (1000 ml), y entonces se añadió hidruro de sodio al 60% (89,7 g) a los mismos de 20°C a 30°C, seguido por agitación a 30°C durante 2 días. Se enfrió esta mezcla de reacción, se añadió agua (3000 ml) a la misma, se añadieron acetato de etilo (834 ml) y ácido clorhídrico concentrado (200 ml) secuencialmente a la misma, y tras confirmar que la fase acuosa era ácida, se extrajo la mezcla. Se llevó a cabo una operación de extracción mediante la adición de acetato de etilo (500 ml) a la fase acuosa dos veces. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas mediante estas tres operaciones de extracción, y se evaporó el disolvente de las mismas a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió n-heptano (500 ml), seguido por lavado con una disolución de hidróxido de sodio (48,1 g) y agua (833 ml), y se lavó adicionalmente la fase orgánica con agua (167 ml). Se combinaron las fases acuosas obtenidas lavando dos veces, y se añadieron acetato de etilo (833 ml) y ácido clorhídrico concentrado (107 ml) secuencialmente a las mismas, seguido por agitación y extracción. Se evaporó el disolvente de esta fase orgánica a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol (583 ml), y entonces se añadió agua (1084 ml) al mismo de 25°C a 30°C, seguido por agitación a 20°C durante 30 minutos. Se recogió el cristal resultante mediante filtración, se lavó secuencialmente con una disolución mixta de metanol (50 ml) y agua (116,7 ml), y agua (166,7 ml), y se secó a 50°C a presión reducida para obtener un cristal en bruto (155 g). Se disolvió el cristal en bruto en metanol (620 ml), y entonces se añadió agua (930 ml) al mismo de 17°C a 28°C, seguido por agitación a 20°C durante 30 minutos. Se recogió el cristal resultante mediante filtración, se lavó secuencialmente con una disolución mixta de metanol (46,5 ml) y agua (108,5 ml), y agua (155 ml), y se secó a 50°C a presión reducida para obtener un cristal en bruto (134 g). Al cristal en bruto se le añadió n-propanol (423 ml), seguido por calentamiento y disolución a 66°C, y se añadió lentamente agua (643 ml) al mismo, seguido por agitación a 15°C durante la noche. Se recogió el cristal

resultante mediante filtración, se lavó con una disolución mixta de n-propanol (80 ml) y agua (188 ml), y se secó a 50°C a presión reducida para obtener ácido 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico (116 g) con un rendimiento del 54,4%.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,49 (3H, dd, $J = 23,2$ Hz, 6,0 Hz), 4,08-4,22 (2H, m), 4,94-5,15 (1H, m), 7,11 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz)

ESI-: 265

- 10 Esta etapa alternativa es excelente en eficacia desde el punto de vista de que el compuesto de fórmula (7) puede producirse en una etapa a partir del compuesto de partida de fórmula (7e-F).

Ejemplo 4

- 15 Cada etapa mostrada en el esquema de reacción (IV) se llevó a cabo tal como sigue para obtener el compuesto de fórmula (7).

(Etapa B)

- 20 Síntesis de 4-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto de fórmula (7g) en la que R^2 es metilo)

- 25 Se mezclaron 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,4 g), N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (1,14 g) y fluoruro de cesio (195 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. A esta disolución de reacción se le añadió 3-nitrobencenosulfonato de (S)-glicidilo (1,65 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas y 20 minutos. A la disolución de reacción se le añadió acetato de etilo (15 ml), se filtraron los materiales insolubles, y se lavaron adicionalmente los materiales insolubles con acetato de etilo (10 ml). A la disolución combinada de acetato de etilo se le añadió agua, y se lavó la fase orgánica con agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida para obtener 4-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (1,825 g).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,77 (1H, dd, $J = 4,4$ Hz, 2,8 Hz), 2,94 (1H, t, $J = 2,8$ Hz), 3,36-3,38 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J = 10,8$ Hz, 6,0 Hz), 4,36 (1H, dd, $J = 10,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,09 (1H, dd, 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,29 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz)

(Etapa C)

- 40 Síntesis de 4-[[[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]-2-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto de fórmula (7f) en la que R^2 es metilo, es decir, la fórmula (7f-M) mostrada en el esquema de reacción (I) (i-2))

- 45 A una suspensión de paladio-carbono al 10% (55 mg) en etanol (20 ml) se le añadieron 4-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-2-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (750 mg) y formiato de amonio (516 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. Se filtró la disolución de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente de la misma a presión reducida para obtener 4-[[[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]-2-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (727 mg) con un rendimiento del 96,0%.

- 50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,32 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,88-3,93 (4H, m), 3,98 (1H, dd, $J = 9,6$ Hz, 2,4 Hz), 4,19-4,27 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz)

FAB+: 279

- 55 (Etapa D)

Síntesis de ácido 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico (compuesto de fórmula (7))

- 60 A una disolución de 4-[[[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]-2-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (645 mg) en diclorometano (15 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,62 ml) a -78°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 21 horas 15 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada enfriada de hidrogenocarbonato de sodio y cloroformo, y se lavó la fase orgánica secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, agua, y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro para evaporar el disolvente. A una disolución del residuo obtenido en metanol (10 ml) se le añadió una disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (1 ml), seguido por agitación a 70°C durante 5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron agua, cloroformo y una disolución

acuosa 1 M de hidróxido de sodio, y se ajustó la fase acuosa a pH 1 usando ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente, y al residuo obtenido se le añadió un disolvente mixto de etanol:agua (40:60) (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se filtró el sólido resultante y se secó para obtener ácido 4-[[{(2R)-2-fluoropropil]oxi}-2-trifluorometil]benzoico (465 mg) con un rendimiento del 75,4%.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,49 (3H, dd, J = 23,6 Hz, 6,4 Hz), 4,11-4,19 (2H, m), 4,95-5,14 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 5

Cada etapa mostrada en el esquema de reacción (V) se llevó a cabo tal como sigue para obtener el compuesto de fórmula (8) en la que R¹ es metilo, es decir, el compuesto de fórmula (8-M) mostrado en el esquema de reacción (I) (ii).

(Etapas E)

Síntesis de sal de dicitlohexilamina del ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (compuesto de fórmula (9-S))

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (1,08 g) en tetrahidrofurano (400 ml) se le añadió 4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (50,0 g), seguido por agitación durante 40 minutos con enfriamiento con agua, y luego enfriamiento hasta -70°C. A la disolución de reacción se le añadió gota a gota una disolución de ácido dietilfosfonoacético (29,2 g) en tetrahidrofurano (100 ml), seguido por agitación a la temperatura durante 10 minutos. Se añadió terc-butóxido de sodio (28,6 g) gota a gota a la misma en cuatro porciones divididas, seguido por agitación durante 21 horas a la vez que se calentaba hasta -20°C. A la disolución de reacción se le añadieron agua y ácido clorhídrico concentrado, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol y dicitlohexilamina, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y se lavó el sólido con metanol/acetato de etilo y luego se secó a presión reducida para obtener sal de dicitlohexilamina del ácido (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acético (56,2 g) como un sólido marrón claro con un rendimiento del 70,1%.

(Etapas F)

Síntesis de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetato de metilo (compuesto de fórmula (8-M))

Se obtuvo (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetato de metilo a partir del compuesto de fórmula (9-S) de la misma manera que en el procedimiento para producir el compuesto de fórmula [8] descrito en el documento no de patente 1,

A continuación se muestran los efectos de la presente invención.

Los rendimientos de los procedimientos de producción de la presente invención del ejemplo 1 se muestran en la tabla 1 a continuación. La tabla 1 muestra los rendimientos individuales de las etapas 1 a 3 (procedimiento continuo), las etapas 4 a 6 (procedimiento continuo), la etapa 7, las etapas 8 a 9 (procedimiento continuo), la etapa 10 y las etapas 11 y 12, y los rendimientos globales de las etapas 4 a 12 descritas en el ejemplo.

[Tabla 1]

Etapas	Rendimiento (%)
Etapas 1 a 3	78,6
Etapas 4 a 6	93,1
Etapas 7	80,6
Etapas 8 a 9	79,2
Etapas 10	88,5
Etapas 11	97,8
Etapas 12	85,3
Rendimiento global de las etapas 4 a 12	43,9

Por otra parte, el rendimiento de un procedimiento conocido para producir el compuesto de fórmula (1) descrito en el ejemplo de referencia, es tal como se muestra en la tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

Etapas	Rendimiento (%)
Etapas 1	48,4
Etapas 2	94,6
Etapas 3	93,8
Rendimiento global de las etapas 4 y 5 (etapas sucesivas) y la etapa 6	65,6
Etapas 7	82,6
Etapas 8	86,6
Etapas 9	97,1
Rendimiento global de las etapas 3 a 9	42,7
Etapas 10	93,0
Etapas 11	84,2
Etapas 12	90,5
Etapas 13	80,6
Etapas 14	27,0
Rendimiento global de las etapas 15 y 16	86,5
Etapas 17	86,3
Etapas 18	54,7
Rendimiento global de las etapas 10 a 18	6,30

A partir de las tablas 1 y 2, se muestra a continuación una comparación de las características de cada etapa correspondiente del ejemplo y el ejemplo de referencia y los rendimientos de las mismas.

(Etapas para producir el compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7e-F)/(7e))

Rendimiento global de las etapas 1 a 3 del ejemplo 1: 78,6%

Rendimiento global de las etapas 3 a 9 del ejemplo de referencia: 42,7%

El procedimiento de producción del compuesto de fórmula (7) mostrado en las etapas 1 a 9 del ejemplo de referencia, requirió nueve etapas en total, y el procedimiento no es necesariamente satisfactorio en lo que se refiere a la eficacia puesto que incluye una etapa de desprotección de un grupo bencilo, y etapas de protección y desprotección de un grupo acetilo.

Por otro lado, en el procedimiento de producción del compuesto de fórmula (7) mostrado en las etapas 1 a 3 del ejemplo 1, el compuesto de fórmula (7) puede producirse con alto rendimiento a partir del compuesto de fórmula (7e) con tres etapas mediante el uso de materiales de partida y reactivos apropiados, y además, puede evitarse el uso de DAST que produce preocupación sobre la seguridad.

Además, el procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en las etapas B a D del esquema de reacción (IV) en el ejemplo 4 es un procedimiento ventajoso en cuanto a la eficacia, puesto que no se requieren las etapas de purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice empleadas en las etapas 1 a 2 y las etapas 7 a 8 en el ejemplo de referencia, aunque se usa DAST, y puesto que el compuesto de fórmula (7) puede producirse con tres etapas, las etapas B a D, a partir del compuesto de fórmula (7i), en comparación con el ejemplo de referencia 1 en el que se requieren seis etapas para obtener el compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7i-M), tal como se muestra en el esquema de reacción (I) (i) y (ii).

Adicionalmente, en la reacción de esterificación mostrada en la etapa 1 del ejemplo 1, la introducción de un éster isopropílico podría suprimir la generación de productos secundarios durante la reacción de sustitución nucleófila aromática en la etapa 2, en comparación con otros ésteres de alquilo inferior tales como éster metílico y éster etílico.

(Etapas de producción del compuesto de fórmula (12) a partir del compuesto de fórmula (16))

Etapas 4 a 6 del ejemplo 1: 93,1%

Etapas 10 a 12 del ejemplo de referencia: 70,9% (calculado multiplicando los rendimientos de tres etapas)

En la etapa 12 del ejemplo de referencia, puesto que se observa una eliminación parcial del grupo p-toluenosulfonilo durante la reacción, es necesario introducir de nuevo el grupo p-toluenosulfonilo como un grupo protector para el producto en bruto del compuesto de fórmula (12), y por tanto, la etapa no es necesariamente satisfactoria en lo que se refiere a coste y eficacia.

Por otro lado, en la etapa 6 del ejemplo, el compuesto de fórmula (12) podría producirse sin ninguna eliminación del grupo p-toluenosulfonilo usando el compuesto de fórmula (13) como producto intermedio para la síntesis. Además, la

etapa es ventajosa en lo que se refiere a la eficacia desde el punto de vista de que el compuesto de fórmula (12) puede producirse sin aislar los compuestos intermedios de fórmulas (14) y (13).

(Etapas de producción de los compuestos de fórmula (6-M)/(6) a partir del compuesto de fórmula (11))

Etapas 8 a 10 del ejemplo 1: 70,1%

(calculado multiplicando el rendimiento global de 8 a 9 etapas con el rendimiento de la etapa 10)

Etapas 14 a 16 del ejemplo de referencia: 24,8%

(calculado multiplicando el rendimiento de la etapa 14 con el rendimiento global de las etapas 15 a 16)

En las etapas 14 y 15 del ejemplo de referencia 1, en la reacción se usa ácido dietilfosfonoacético. Sin embargo, en tal caso, con el fin de producir un compuesto que tiene dobles enlaces en las formas Z selectivamente, es necesario producir sal de dicitohexilamina de fórmula (9-S) en primer lugar en acetato de etilo, y luego producir el compuesto de fórmula (8-M).

Por otro lado, en la etapa 8 del ejemplo 1, mediante el uso de ácido difenilfosfonoacético como reactivo, puede producirse el compuesto de fórmula (8) que tiene una razón de E/Z de dobles enlaces de 1/24, una alta selectividad para las formas Z, con alto rendimiento sin ningún aislamiento de una sal de dicitohexilamina.

Además, el procedimiento para producir el compuesto de fórmula (9-S) mostrado en las etapas E-(1) y E-(2) en el esquema de reacción (V) en el ejemplo 5 es adecuado desde el punto de vista de que el compuesto de fórmula (9-S) puede producirse con alto rendimiento, en comparación con la etapa 14 del ejemplo de referencia 1.

(Etapas de producción del compuesto de fórmula (9-S) a partir del compuesto de fórmula (11))

Etapas E del ejemplo 5: 70,1%

Etapas 14 del ejemplo de referencia: 27,0%

En la etapa 14 del ejemplo de referencia, se produjo el compuesto de fórmula (9-S) mediante un tratamiento con dicitohexilamina en acetato de etilo, y el rendimiento del mismo fue del 27,0%.

Por otro lado, en la etapa E del ejemplo 5, el compuesto de fórmula (9-S) pudo producirse mediante un tratamiento con dicitohexilamina en metanol con un rendimiento del 70,1%.

(Etapas de producción del compuesto de fórmula (1) a partir del compuesto de fórmula (5))

Etapas 12 del ejemplo 1: 85,3%

Etapas 18 del ejemplo de referencia: 54,7%

Es necesario usar clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) que presenta mutagenicidad en una reacción de amidación en la etapa 18 del ejemplo de referencia.

Por otro lado, en la etapa 12 del ejemplo 1, produciendo un cloruro de ácido usando cloruro de tionilo y luego haciéndolo reaccionar con 2-aminoetanol, es posible aumentar el rendimiento y evitar el uso de EDC.

Tal como se describió anteriormente, el procedimiento de producción de la presente invención puede mantener un alto rendimiento global en todas las etapas sin incluir etapas con un rendimiento del 50% o menos en cada etapa, en comparación con los procedimientos de producción producidos, y por tanto, es ventajoso en cuanto al coste. Además, el procedimiento de producción de la presente invención es un procedimiento de producción que es uno excelente, en particular adecuado para la producción industrial del compuesto de fórmula (1) como medicamento, sin requerir purificación mediante cromatografía en columna y sin requerir DAST o EDC que produce preocupación sobre el riesgo de seguridad o toxicidad.

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que tiene alto rendimiento y bajo coste y puede usarse de manera adecuada para la producción industrial de un medicamento, así como productos intermedios sintéticos que son útiles para su uso en el procedimiento de producción.

REIVINDICACIONES

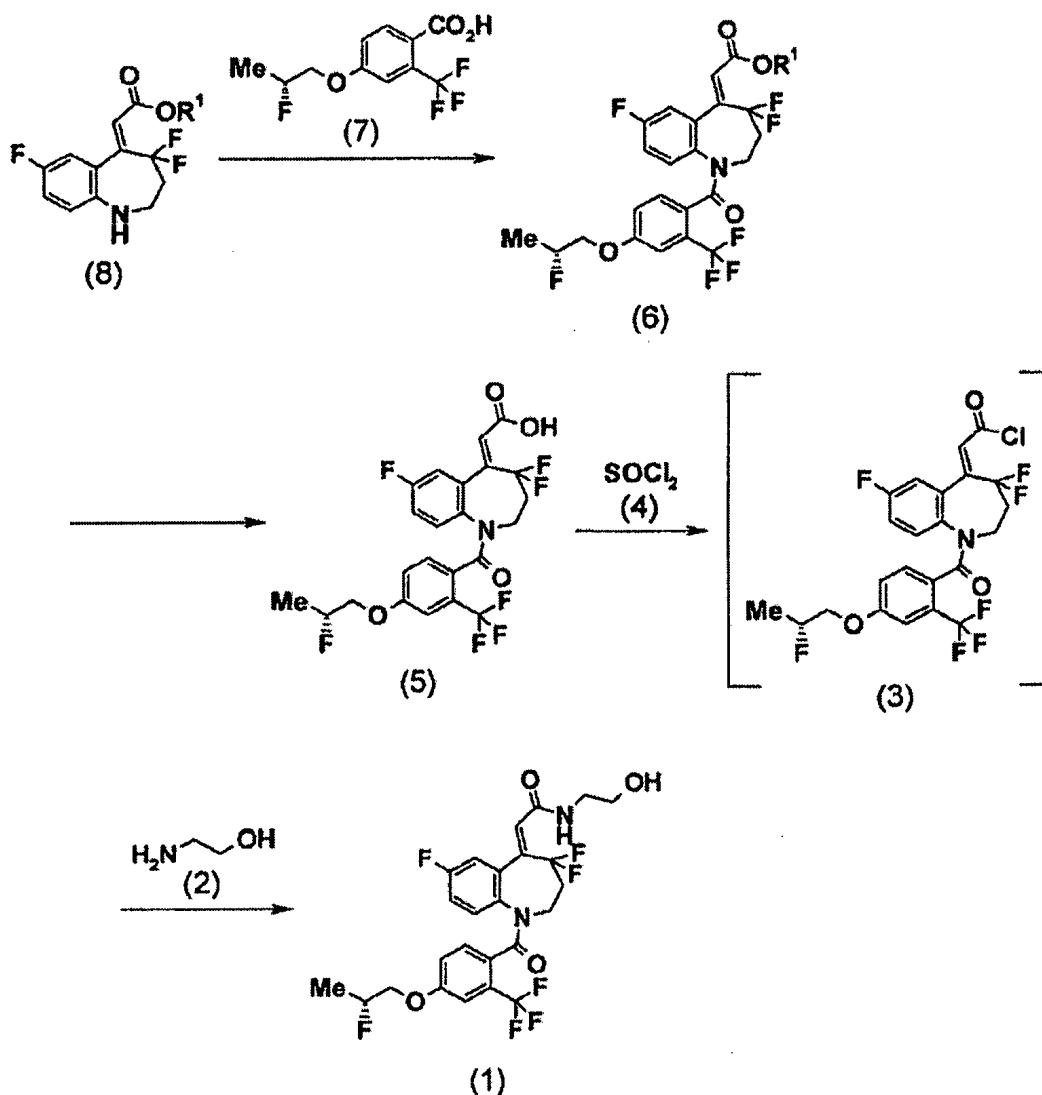
1. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (1) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que comprende:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (6) a partir de un compuesto de fórmula (8) producido mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons y un compuesto de fórmula (7);

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (5) a partir del compuesto de fórmula (6);

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (5) con cloruro de tionilo (4); y

una etapa de amidación del compuesto de fórmula (3) haciéndolo reaccionar con 2-aminoetanol (2)



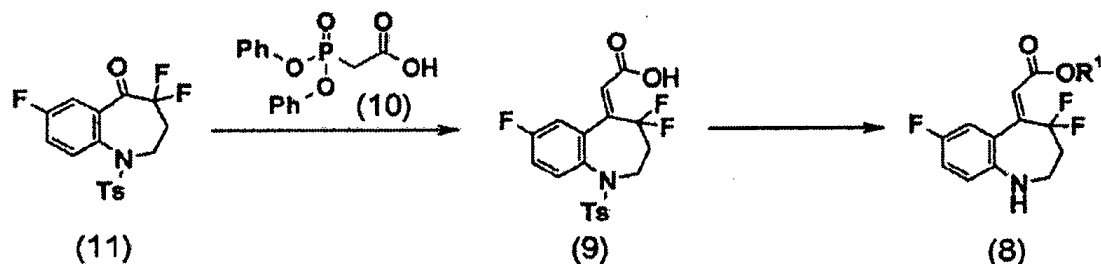
(en la fórmula, Me representa metilo y R^1 representa un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado).

2. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante:

(X-1) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (8) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (9) a partir de un compuesto de fórmula (11) y ácido difenilfosfonoacético (10), y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (8) a partir del compuesto de fórmula (9):

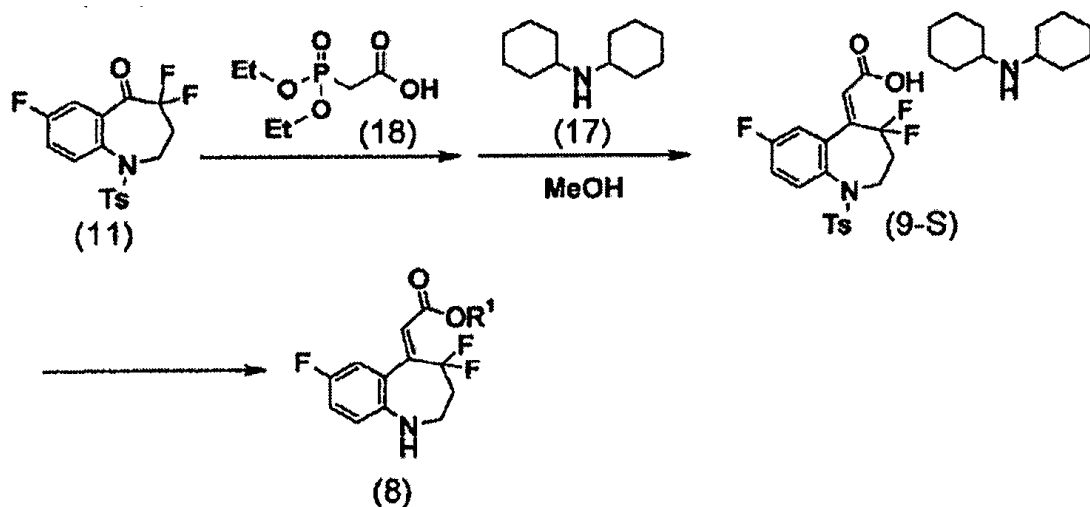


(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo, Ph representa fenilo y R¹ representa un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado); o

(X-2) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (8) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (9-S) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (11) con ácido dietilfosfonoacético (18), y tratar el producto en bruto obtenido con dicitclohexilamina (17) en metanol, y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (8) a partir del compuesto de fórmula (9-S):



(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo, Et representa etilo y R¹ representa un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado).

3. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 2, usando el compuesto de fórmula (11) producido mediante:

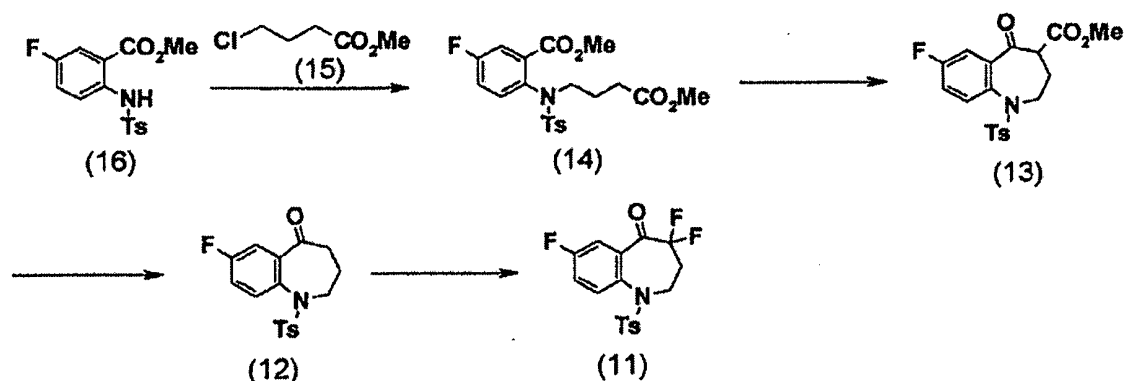
(Y-1) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (11) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (14) a partir de un compuesto de fórmula (16) y 4-clorobutirato de metilo (15),

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (13) a partir del compuesto de fórmula (14),

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (12) a partir del compuesto de fórmula (13), y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (11) a partir del compuesto de fórmula (12):



(en la fórmula, Ts representa p-toluenosulfonilo y Me representa metilo).

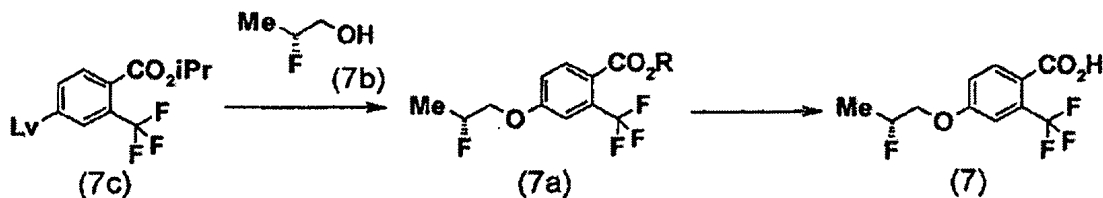
4. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 3, en el que en el procedimiento de producción (Y-1), se produce el compuesto de fórmula (13) sin aislar el compuesto de fórmula (14), y se produce el compuesto de fórmula (12) sin aislar el compuesto de fórmula (13).

5. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según las reivindicaciones 1 a 4, usando el compuesto de fórmula (7) producido mediante uno cualquiera de:

(Z-1) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (7a) a partir de un compuesto de fórmula (7c) y (2R)-2-fluoropropanol (7b), y

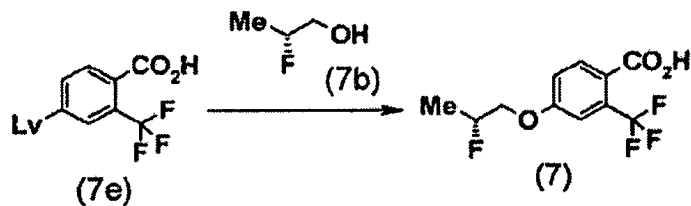
una etapa de producción del compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7a):



(en la fórmula, Lv representa un grupo saliente, Me representa metilo, iPr representa isopropilo y R representa isopropilo o (2R)-2-fluoropropilo);

(Z-2) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que es

una etapa de producción del compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7e) y (2R)-2-fluoropropanol (7b):



(en la fórmula, Lv representa un grupo saliente y Me representa metilo); o

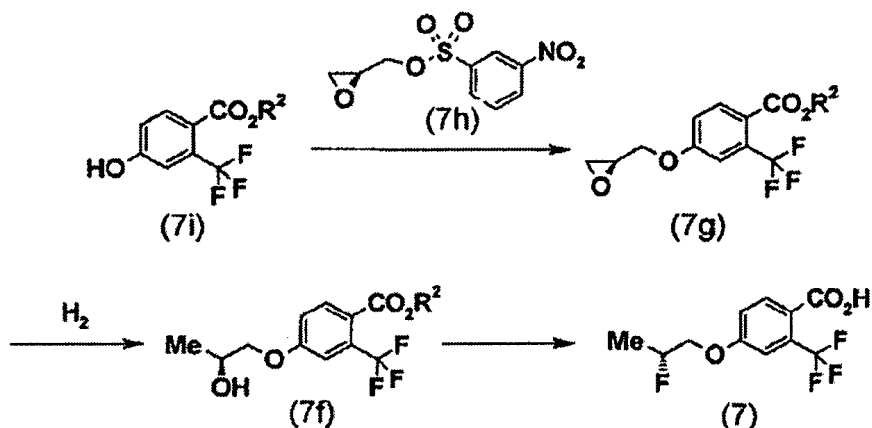
(Z-3) un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (7) mostrado en el esquema de reacción a continuación, que consiste en:

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (7g) a partir de un compuesto de fórmula (7i) y 3-

nitrobenzenosulfonato de (S)-glicidilo (7h),

una etapa de producción de un compuesto de fórmula (7f) mediante la reacción de hidrogenación del compuesto de fórmula (7g), y

una etapa de producción del compuesto de fórmula (7) a partir del compuesto de fórmula (7f):



(en la fórmula, R^2 representa alquilo C_{1-6} y Me representa metilo).

6. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante el procedimiento mostrado en (X-1) según la reivindicación 2 y el compuesto de fórmula (7) producido mediante el procedimiento mostrado en (Z-1) según la reivindicación 5,
7. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante el procedimiento mostrado en (X-2) según la reivindicación 2 y el compuesto de fórmula (7) producido mediante el procedimiento mostrado en (Z-1) según la reivindicación 5,
8. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante el procedimiento mostrado en (X-1) según la reivindicación 2 y el compuesto de fórmula (7) producido mediante el procedimiento mostrado en (Z-2) según la reivindicación 5.
9. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante el procedimiento mostrado en (X-2) según la reivindicación 2 y el compuesto de fórmula (7) producido mediante el procedimiento mostrado en (Z-2) según la reivindicación 5,
10. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante el procedimiento mostrado en (X-1) según la reivindicación 2 y el compuesto de fórmula (7) producido mediante el procedimiento mostrado en (Z-3) según la reivindicación 5,
11. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, usando el compuesto de fórmula (8) producido mediante el procedimiento mostrado en (X-2) según la reivindicación 2 y el compuesto de fórmula (7) producido mediante el procedimiento mostrado en (Z-3) según la reivindicación 5,
12. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, usando el compuesto de fórmula (11) producido mediante el procedimiento mostrado en (Y-1) según la reivindicación 3,
13. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 12, en el que en el procedimiento de producción (Y-1), se produce el compuesto de fórmula (13) sin aislar el compuesto de fórmula (14), y se produce el compuesto de fórmula (12) sin aislar el compuesto de fórmula (13).
14. Cloruro de (2Z)-{4,4,7-trifluoro-1-[4-[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-iliden}acetilo.
15. 5-Fluoro-2-[(4-metoxi-4-oxobutil)[(4-metilfenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo.

Fig. 1

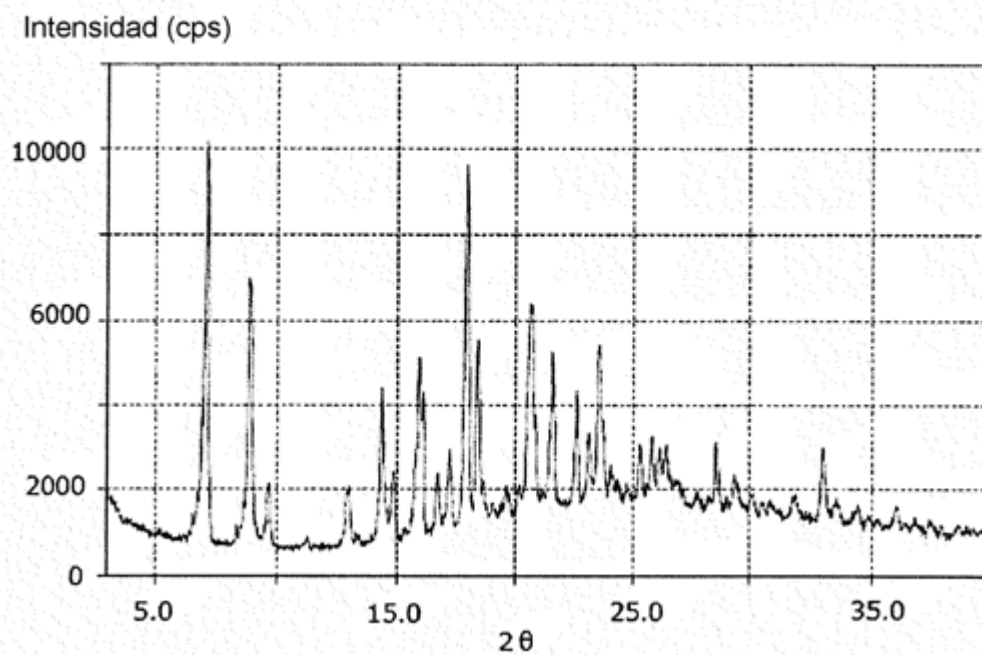


Fig. 2

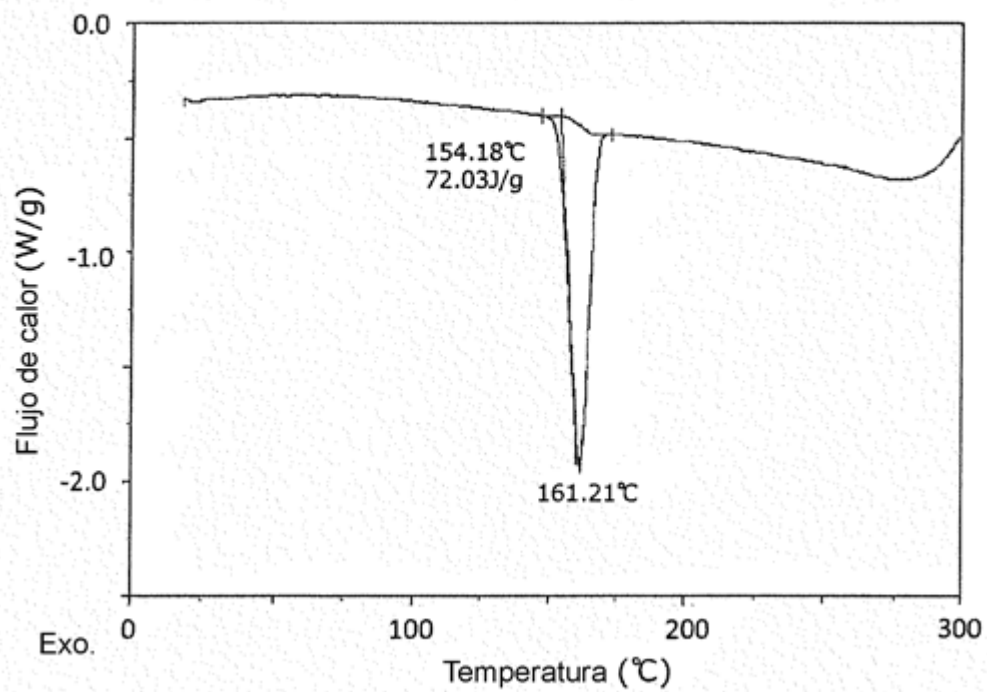


Fig. 3

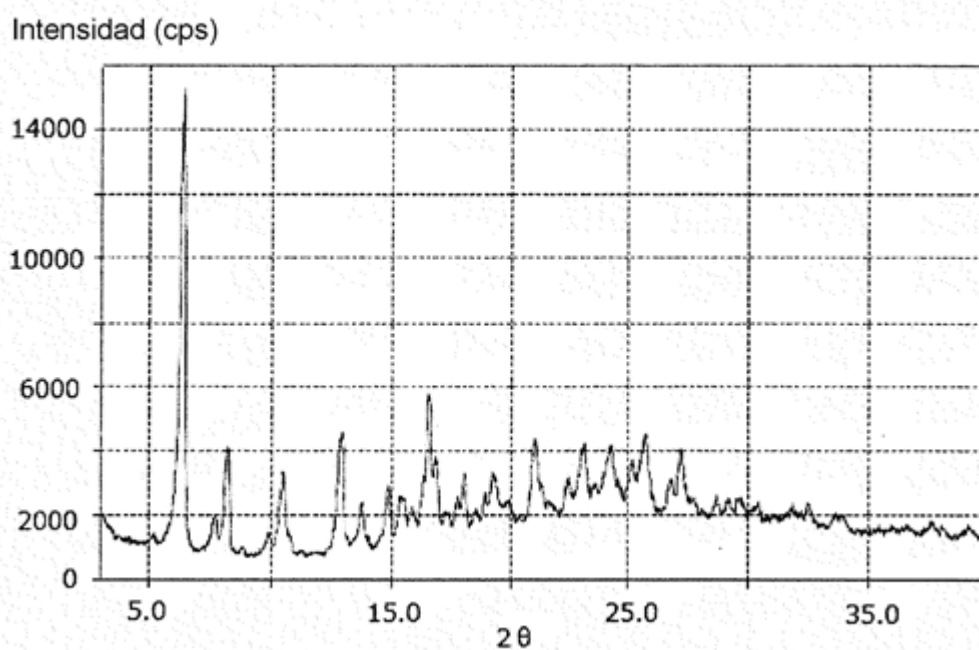


Fig. 4

