



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 037**

51 Int. Cl.:
C07C 51/377 (2006.01)
C07C 65/21 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 67/11 (2006.01)
C07C 69/92 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05774659 .6**
96 Fecha de presentación : **23.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1792888**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2007**

54 Título: **Método para producir un derivado de aminotiazol y un intermedio de producción.**

30 Prioridad: **23.08.2004 JP 2004-242759**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

73 Titular/es: **ZERIA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
10-11, Nihonbashi Kobuna-cho
Chuo-ku, Tokyo 103-8351, JP

72 Inventor/es: **Nagasawa, Masaaki;**
Asami, Kazuyasu;
Nakao, Ryu;
Tanaka, Nobuyuki y
Aida, Yoshiyuki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 366 037 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

Método para producir un derivado de aminotiazol y un intermedio de producción

5 **Campo Técnico**

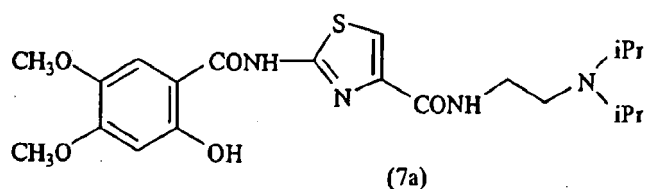
La presente invención se refiere a un método para desmetilar selectivamente un grupo metoxi presente en la posición orto (posición 2) de un ácido carboxílico aromático, y un método para producir un derivado aminotiazol mediante el método de desmetilación.

10

Técnica Antecedente

Se sabe que los compuestos en los que los ácidos 2-hidroxibenzoicos están amida-enlazados a 2-aminotiazoles tienen un excelente efecto gastroprocinético y son útiles como agentes profilácticos y terapéuticos para dolor epigástrico indefinido, náuseas, vómitos, acidez gástrica, anorexia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico y similares (Documentos de patente 1 a 3). Entre estos compuestos, el compuesto representado por la fórmula (7a) que se indica a continuación:

15



20

particularmente, tiene una alta seguridad, así como un excelente efecto gastroprocinético y es útil como un agente profiláctico y terapéutico para los diversos trastornos que se han descrito anteriormente.

25

Como un método para producir estos derivados de amida del ácido 2-hidroxibenzoico, el Documento de patente 1 adopta un método que implica hacer reaccionar un derivado de amida del ácido 2-metoxibenzoico con un reactivo de desmetilación, tal como clorhidrato de piridina para preparar un derivado de ácido 2-hidroxibenzoico. Sin embargo, la reacción de desmetilación tiene problemas al aplicarse industrialmente, ya que la reacción produce muchas reacciones adversas, haciéndola difícil desmetilar selectivamente únicamente un grupo metoxi en la posición 2 del derivado de amida.

30

Por otro lado, los Documentos de patente 2 y 3 describen que la reacción de los derivados de amida del ácido 2-metoxibenzoico con aminas, tales como aminas secundarias y terciarias, desmetila selectivamente grupos metoxi selectivamente en la posición 2 del mismo. Sin embargo, el rendimiento de la reacción de desmetilación de grupos metoxi en la posición 2 de los compuestos está en el orden de 64,6 a 86% y todavía no ha alcanzado un nivel satisfactorio en vista de un método industrial.

35

[Documento de patente 1]: WO96/36619

[Documento de patente 2]: WO98/58918

[Documento de patente 3]: Publicación de patente Japonesa abierta a inspección pública N° 2000-239224

40

Las síntesis descritas en los Documentos de patente 1 y 2 se revisan en *Drugs of the Future* (2003), 28(1): 26-30.

Descripción de la Invención45 **Problemas a Resolver por la Invención**

Un objeto de la presente invención es descubrir un método para desmetilar selectivamente el grupo 2-metoxi de un ácido carboxílico aromático y proporcionar un método industrial para producir un derivado de aminotiazol útil como un medicamento a mediante el método de desmetilación.

50

Medios para Resolver los Problemas

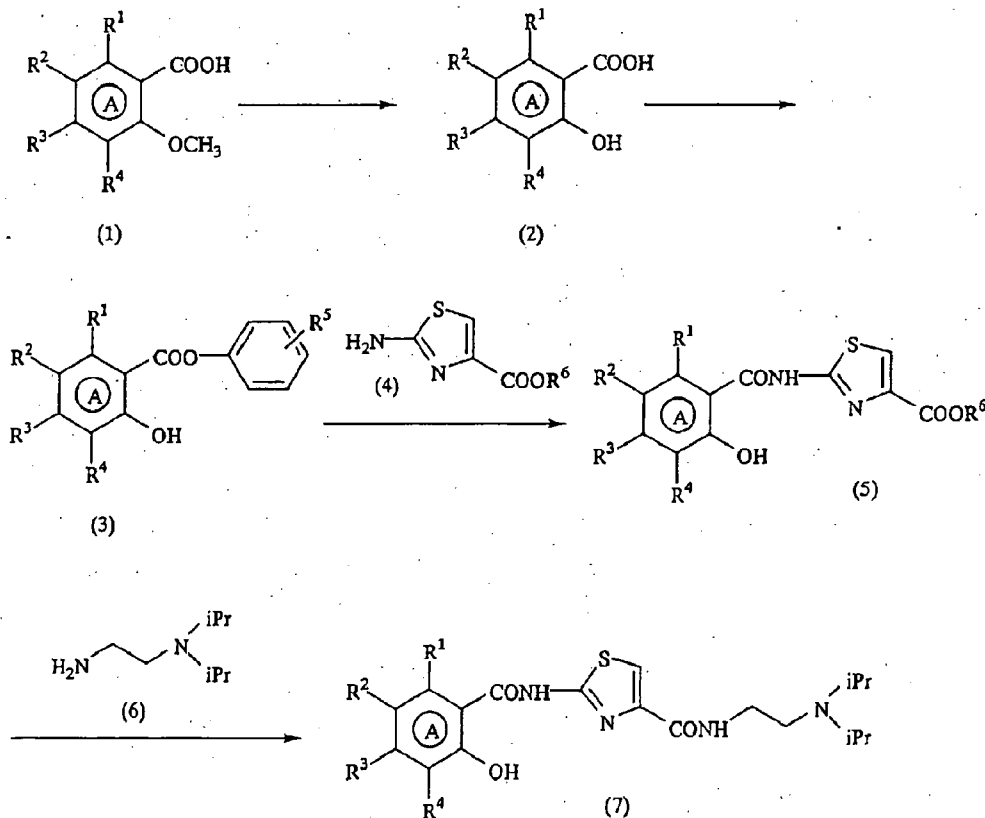
Por consiguiente, como resultado de diversos estudios de un método para desmetilar selectivamente el grupo 2-metoxi de un ácido carboxílico aromático que tiene el grupo metoxi en la posición 2 del mismo, el presente inventor ha descubierto que la combinación de un ácido de Lewis particular y un disolvente particular permite la desmetilación selectiva de únicamente el grupo 2-metoxi del ácido carboxílico aromático incluso cuando los grupos metoxi están presentes en las posiciones 3, 4 y 5 del mismo. El presente inventor ha descubierto adicionalmente que cuando la reacción de amidación de un ácido carboxílico aromático 2-hidroxi con un 2-aminotiazol se realiza, el uso del medio

55

implica hacer reaccionar un fenil éster del ácido carboxílico aromático 2-hidroxi con el 2-aminotiazol permite que la reacción continúe con un rendimiento extremadamente alto.

El método de la presente invención puede ilustrarse por la siguiente fórmula de reacción.

5



(en la que el A representa un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C₁₋₆ o un grupo di-alquilamino C₁₋₆; al menos uno de R², R³ y R⁴ representa un grupo metoxi, y el resto de cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C₁₋₆ o un grupo di-alquilamino C₁₋₆; R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo aceptor de electrones; y R⁶ representa un grupo alquilo).

10

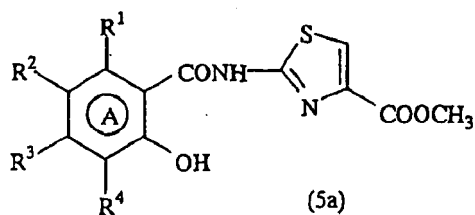
Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (7), que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3) con un compuesto representado por la fórmula (4) en calentamiento a 150 °C o superior o en presencia de un éster del ácido bórico para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (5), y hacer reaccionar el compuesto resultante con N,N-diisopropiletilendiamina en presencia de tolueno, como se define en la reivindicación 1.

20

En la fórmula de reacción anterior que muestra el método de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (3) es un nuevo compuesto, y el compuesto es extremadamente importante como un intermedio en el método de la invención.

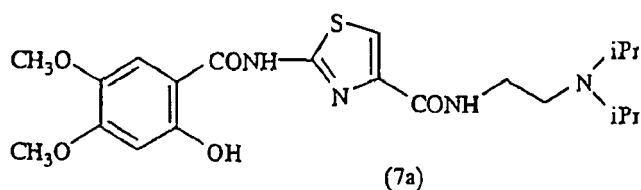
25

Además, de los compuestos representados por la fórmula (5), un compuesto en el que R⁶ es un grupo metilo, representado por la fórmula (5a):

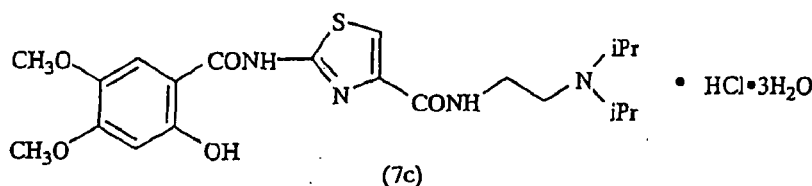


(en el que el anillo A y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los mismos que se han definido anteriormente) es un nuevo compuesto, y el compuesto también es útil como un intermedio en el método de la invención.

5 La presente invención también proporciona un método de producción, en el que el compuesto representado por la fórmula (7a):



10 se convierte en el clorhidrato del mismo seguido de recristalización en una solución acuosa de isopropanol para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (7c):



15 de forma estable y eficaz, como se define en la reivindicación 7.

Efecto de la Invención

20 De acuerdo con la presente invención, un fenil éster representado por la fórmula (3) se usa como un intermedio para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (7) útil como un agente que mejora la enterocinesis a un alto rendimiento y una alta pureza.

Mejor Modo para Realizar la Invención

25 En la fórmula de reacción anterior, el anillo A representa un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros. El heterociclo aromático de 6 miembros es preferiblemente uno que contiene uno o dos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo oxazolina y un anillo tiazolina; se prefiere un anillo piridina. Ya que estos heterociclos tienen un grupo metoxi en la posición orto con relación al grupo carboxilo, por ejemplo, como en la fórmula (1), la posición orto con relación al grupo carboxilo o grupo carbonilo comprende un átomo de carbono. Por lo tanto, cuando la posición del grupo carboxilo o grupo carbonilo se define como la posición 1, los ejemplos específicos del heterociclo incluyen un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 5-piridilo, un grupo 6-piridilo, un grupo 3,5-pirimidinilo y un grupo 4,6-pirimidinilo. Entre estos grupos, se prefieren un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 5-piridilo y un grupo 6-piridilo. El anillo A es preferiblemente de forma particular un anillo benceno.

Al menos uno de R^2 , R^3 y R^4 es un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxilmetoxi inferior, un grupo aralcoxi o un grupo aralcoxilmetoxi (preferiblemente un grupo metoxi).

40 Incluso cuando de uno a tres de cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxilmetoxi inferior, un grupo aralcoxi o un grupo aralcoxilmetoxi (preferiblemente un grupo metoxi), únicamente el grupo metoxi en la

posición 2 con relación al grupo carboxilo se desmetila selectivamente.

Los ejemplos de grupos alcoxi inferior representados por R^2 , R^3 y R^4 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo metilendioxi, y los ejemplos de los grupos alcoxilmetoxi inferior incluyen un grupo metoxilmetoxi y un grupo etoxilmetoxi. Los ejemplos de los grupos aralcoxi incluyen un grupo benciloxi, un grupo metoxibenciloxi y un grupo tritiloxi, y los ejemplos de los grupos aralcoxilmetoxi incluyen un grupo benciloxilmetoxi y un grupo metoxibenciloxilmetoxi.

Los ejemplos de los grupos alquilo C_{1-6} representados por R^1 a R^4 incluyen grupos alquilo C_{1-6} , tales como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo y un grupo n-butilo. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de yodo; entre estos se prefieren un átomo de cloro, un átomo de flúor y un átomo de bromo. Los ejemplos del grupo mono-alquilamino C_{1-6} incluyen grupos amino mono-alquilo C_{1-6} , tales como, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino y un grupo isopropilamino. Los ejemplos del grupo di-alquilamino C_{1-6} incluyen grupos di-alquilamino C_{1-6} , tales como, por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo diisopropilamino.

R^1 a R^4 se prefieren cuando R^1 es un átomo de hidrógeno; al menos uno de R^2 a R^4 es un grupo alcoxi inferior; y el resto de cada uno de R^2 a R^4 es un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6} . R^1 a R^4 son más preferibles cuando cada uno de R^1 y R^4 es un átomo de hidrógeno; cada uno de R^2 y R^3 es un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6} . R^1 a R^4 son aún más preferibles cuando cada uno de R^1 y R^4 es un átomo de hidrógeno; cada uno de R^2 y R^3 es un grupo alcoxi inferior, y particularmente cuando cada uno de R^1 y R^4 es un átomo de hidrógeno; cada uno de R^2 y R^3 es un grupo metoxi.

Los ejemplos del grupo aceptor de electrones representado por R^5 incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo ácido sulfónico y grupos de ácido alquilsulfónico. Entre estos grupos, se prefiere particularmente un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo alquilo representado por R^6 incluyen grupos alquilo C_{1-8} , tales como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo terc-butilo y un grupo 2-etilhexilo.

Cada uno de los procesos de reacción se describe a continuación. Un compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con un ácido de Lewis seleccionado entre BF_3 , $TiCl_4$ y $AlCl_3$ en disolventes estéricos, cetónicos o amídicos, con la condición de que un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino coexistan en el caso de BF_3 , para desmetilar selectivamente únicamente el grupo metoxi en la posición 2 para proporcionar un compuesto de fórmula (2) con un alto rendimiento.

BF_3 , $TiCl_4$ y $AlCl_3$ pueden estar en forma de un solvato o un hidrato; y se usan preferiblemente $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_4$, $AlCl_3$ y $AlCl_3 \cdot 6H_2O$. Estos ácidos de Lewis se usan cada uno preferiblemente en una cantidad en moles de 1,1 a 4 veces, particularmente 1,1 a 3 veces en moles en base a un compuesto de fórmula (1) en vista de un buen equilibrio entre la selectividad y eficacia de la reacción. Cuando se usa BF_3 , $NaBr$, NaI , KBr , KI o similares coexisten con los mismos para el procedimiento de la reacción de desmetilación selectiva del grupo metoxi en la posición 2. Los ácidos de Lewis distintos de estos ácidos de Lewis, tales como, por ejemplo, ácidos de Lewis de Sn, Mg y Zn y $Ti(OiPr)_4$ no causan la reacción de desmetilación. La sal de metales alcalinos que se ha mencionado anteriormente se usa preferiblemente en una cantidad equimolar a la del ácido de Lewis.

El disolvente de reacción es un disolvente estérico, cetónico o amídico. El uso de un disolvente hidrocarbónico, tal como tolueno no proporciona selectivamente un compuesto de fórmula (2), ya que también desmetila un grupo metoxi distinto del grupo metoxi en la posición 2. Los ejemplos del disolvente estérico incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; se prefiere acetato de etilo. Los ejemplos del disolvente cetónico incluyen acetona, 2-butanona, ciclohexanona y ciclopentanona. Los ejemplos del disolvente amídico incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida; se prefiere dimetilformamida. En este sentido, además de estos disolventes, también pueden usarse disolventes toluénicos.

La reacción se realiza preferiblemente de 50 a 150 °C durante 0,5 a 5 horas, particularmente de 60 a 80 °C durante 1 a 3 horas.

De acuerdo con la presente invención, únicamente el grupo metoxi en la posición 2 se desmetila selectivamente para proporcionar un compuesto de fórmula (2) con un alto rendimiento del 90% o más.

Un compuesto de fórmula (2) se hace reaccionar con un derivado de fenol o un derivado de fosfito de trifenilo para proporcionar un compuesto de fórmula (3). Cuando se usa el derivado de fenol como un agente de fenilación, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo o similares. Cuando se

usa el derivado de trifenilo como un agente de fenilación, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o similares. Los ejemplos del derivado de fenol incluyen fenol y para-nitrofenol. Los ejemplos del derivado de fosfito de trifenilo incluyen fosfito de trifenilo y fosfito de tri-para-nitrofenilo; se prefiere fosfito de trifenilo.

5 La reacción de fenilación se realiza preferiblemente en un disolvente hidrocarbónico, tal como tolueno, xileno y tetralina de temperatura ambiente a 150 °C durante de 1 a 24 horas, particularmente de 90 a 120 °C durante 2 a 5 horas.

10 Un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4) en calentamiento a 150 °C o superior o en presencia de un éster del ácido bórico para proporcionar un compuesto de fórmula (5) con un rendimiento extremadamente alto.

15 Cuando un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4) en calentamiento a 150 °C o superior, el disolvente es preferiblemente tetralina, xileno, dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. Una temperatura de reacción de menos de 150 °C prolonga el tiempo de reacción. La temperatura de reacción preferida es 150 °C o superior, particularmente de 150 a 180 °C. La reacción termina en 2 a 5 horas. Este método permite obtener un compuesto de fórmula (4) con una alta pureza a un alto rendimiento, ya que no causa reacciones adversas a pesar de la alta temperatura de reacción.

20 El éster del ácido bórico es preferiblemente trifenilo borato. El uso de borato de trifenilo permite obtener un compuesto de fórmula (4) con una alta pureza a un alto rendimiento, ya que causa leves reacciones adversas. El disolvente de reacción es preferiblemente tolueno o xileno. La reacción se realiza preferiblemente de 80 a 120 °C, y termina en 1 a 5 horas en estas condiciones.

25 Un compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con N,N-diisopropiletildiamina (6) en presencia de tolueno para proporcionar un compuesto de fórmula (7).

30 Esta reacción se realiza en tolueno para causar una leve coloración de la solución de reacción. Como resultado, un compuesto de fórmula (7) obtenido no se colorea, simplificando el postratamiento del mismo. El uso de xileno o tetralina como un disolvente tiende a dejar que la solución de reacción se vuelva de color amarillo parduzco. Esta reacción se realiza preferiblemente de 50 a 150 °C durante 1 a 24 horas, particularmente de 90 a 120 °C durante 5 a 10 horas.

35 Después, se describe un método de producción del compuesto de fórmula (7c) a partir del compuesto de fórmula (7a). El compuesto de fórmula (7a) puede estar presente en forma de diversas sales de adición de ácidos; sin embargo, es preferible el clorhidrato del mismo. El clorhidrato está presente en forma de un anhídrido, un monohidrato y un trihidrato; entre estos, el trihidrato del mismo es particularmente excelente en la estabilidad de almacenamiento. El compuesto de fórmula (7a) se recrystaliza en una solución acuosa de isopropanol para proporcionar el trihidrato del mismo (7c) de forma estable y eficaz. La solución acuosa de isopropanol usada tiene preferiblemente una concentración del 10 al 90%. El compuesto de fórmula (7c) obtenido usando la solución acuosa de isopropanol es estable a los cambios de humedad, manejo a temperatura ambiente y formulación, y útil como material de prima farmacéutica.

45 Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe en más detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a los mismos.

50 Ejemplo 1

Síntesis de ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico (2a)

55 (1) En 10 g de acetato de etilo se suspendieron 2,0 g de ácido 2,4,5-trimetoxibenzoico (1a) y 1,45 g de NaBr en una corriente de argón, a la que después se le añadieron gota a gota 4,0 g de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a 25 °C seguido de agitación con calor a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, a la que después se le añadieron gota a gota 10 ml de agua a 10 °C seguido de una adición gota a gota de 7,5 g de una solución acuosa al 25% (p/p) de hidróxido sódico. A la misma se le añadieron 10 ml más de agua antes de la agitación seguida de la retirada por filtración de la materia inorgánica insoluble. A la capa acuosa separada se le añadieron gota a gota 3,94 g de ácido clorhídrico al 35% seguido de agitación durante 10 minutos. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Después, el cristal resultante se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 1,7 g de ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico (2a) con un rendimiento del 91%. ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ): 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 11,15-11,30 (s a, 1H), 13,45-13,70 (s a, 1H).

65 (2) En 30 ml de acetato de etilo se suspendieron 10 g del compuesto (1a) en una corriente de argón, a la que después se le añadieron gota a gota 6,2 ml de TiCl_4 de 10 a 15 °C en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción

se calentó a reflujo y se agitó durante 5 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió, a la que después se le añadieron gota a gota 4,9 g de ácido clorhídrico al 35% a 24 °C antes de añadir 30 ml de agua seguido de agitación con calor a 55 °C durante una hora. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar 12,45 g del compuesto (2a) en forma de un cristal húmedo. El resto (6,23 g) del cristal húmedo resultante se suspendió en 15 ml de agua, a la que después se le añadieron gota a gota 3,52 g de una solución acuosa al 25% (p/p) de hidróxido sódico a 18 °C seguido de agitación con calor a 60 °C durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de acetato de etilo, que después se sometió a una operación de separación de líquido seguido de una adición gota a gota de 2,19 g de ácido clorhídrico al 35% a la capa acuosa separada. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El cristal resultante se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 4,13 g del compuesto (2a) con un rendimiento del 88%.

(3) En 11 ml de dimetilformamida (DMF) se suspendieron 2,12 g del compuesto (1a), 4,82 g de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 2,06 g de NaBr en una corriente de argón, que después se agitó con calor a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadieron gota a gota 10,4 g de ácido clorhídrico al 35% antes de añadir 11 ml de agua seguido de agitación con calor a 70 °C durante una hora. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El cristal resultante se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 1,45 g del compuesto (2a) con un rendimiento del 73%.

(4) En 20 g de tolueno se suspendieron 6,28 g de AlCl_3 en una corriente de argón, a la que después se le añadieron gota a gota 20 g de DMF a 26 °C antes de añadir 10,0 g del compuesto (1a) seguido de agitación con calor a 85 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, a la que después se le añadieron gota a gota 5,89 g de ácido clorhídrico al 35% antes de añadir 17,0 g de agua seguido de agitación con calor a 75 °C durante una hora. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El cristal resultante se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 9,0 g del compuesto (2a) con un rendimiento del 96%.

Ejemplo Comparativo 1

(1) A 1 ml de acetato de etilo se le añadieron 200 mg del compuesto (1a) y 387 μl de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en una corriente de argón, que después se agitó a 25 °C durante 5 horas. Sin embargo, la reacción no continuó en estas condiciones. La reacción tampoco continuó en ninguna incluso en condiciones de 50 °C durante 5 horas usando acetonitrilo como un disolvente. Por lo tanto, se descubrió que el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ requiere un reactivo, tal como NaBr.

(2) En 5,0 g de tolueno se suspendieron 500 mg del compuesto (1a) en una corriente de argón, a la que después se le añadieron gota a gota 1,27 g de TiCl_4 a 22 °C. La mezcla de reacción se agitó de 70 a 75 °C durante una hora.

Esta reacción también desmetila grupos metoxi distintos del grupo metoxi en la posición 2, sin permitir que el compuesto deseado se obtenga selectivamente.

(3) En 10 ml de tolueno se suspendieron 500 mg de ácido 2,4,5-trimetoxibenzoico en una corriente de argón, a la que después se le añadieron en agitación 1,26 g de AlCl_3 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó de 90 a 98 °C durante 2 horas.

Esta reacción también desmetila grupos metoxi distintos del grupo metoxi en la posición 2, sin permitir que el compuesto deseado se obtenga selectivamente.

A partir de lo anterior (2) y (3), se ha descubierto que la combinación de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 o AlCl_3 y un disolvente estérico, cetónico o amídico es importante para la desmetilación selectiva del grupo metoxi en la posición 2.

Ejemplo 2

Síntesis de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (3a)

(1) En 10 g de xileno se suspendieron 1,0 g del compuesto (2a) y 522 mg de fenol, al que después se le añadieron gota a gota 460 μl de SOCl_2 antes del calentamiento a reflujo durante 3 horas seguido de la adición de 184 μl más de SOCl_2 y adicionalmente calentamiento a reflujo durante una hora. El disolvente de reacción se retiró por destilación seguido de la adición de metanol al residuo antes de la agitación. El cristal precipitado se recogió por filtración para proporcionar 880 mg de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (3a) con un rendimiento del 64%.

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ): 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 10,29 (s, 1H)

(2) En 1,5 g de tolueno se mezclaron 2,35 g de $\text{P}(\text{OPh})_3$, 1,5 g del compuesto (2a) y 40,3 μl de H_2SO_4 en una corriente de argón seguido del calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo antes de agitar durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadieron gota a gota 5 g de metanol antes de agitar durante 30 minutos seguido de la adición de 2,5 g de agua y agitación durante 30 minutos. El cristal precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 2,0 g de 2-hidroxi-4,5-

dimetoxibenzoato de fenilo (3a) con un rendimiento del 96%.

Ejemplo 3

5 Síntesis de éster metílico del ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (5a)

(1) En 25 g de tolueno se suspendieron 5,0 g de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (3a), 3,75 g de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (4a) y 5,49 g de (PhO)₃B en una corriente de argón, que después se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la misma se le añadieron gota a gota 25 g de metanol a 70 °C seguido de calentamiento a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara antes de agitar a 30 °C o menos durante una hora seguido de la recolección del cristal precipitado por filtración. El cristal se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 6,49 g del monometanolato del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 96%. El monometanolato del compuesto del título (5a) tenía una pureza extremadamente alta del 99,78% según se determinó por HPLC.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 3,19 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,05-4,15 (s a, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

El secado a presión reducida se realizó adicionalmente a 100 °C para proporcionar el compuesto del título (5a). ¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

(2) En 500 mg de tetralina se suspendieron 500 mg de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (3a) y 433 mg de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (4a) en una corriente de argón, que se agitó a 175 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la misma se le añadió metanol seguido de agitación durante una hora. El cristal precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 620 mg del monometanolato del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 92%.

Ejemplo 4

30 Síntesis de éster metílico del ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (5a)

(1) En 2,5 g de xileno se suspendieron 500 mg de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (3a), 288 mg de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (4a) y 204 µl de (MeO)₃B en una corriente de argón, que después se calentó a reflujo (a 140 °C) durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadieron gota a gota 5 g de metanol seguido de calentamiento a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y después se agitó durante una hora, seguido de la recolección del cristal precipitado por filtración. El cristal se secó a presión reducida a 80 °C durante una hora para proporcionar 505 mg del monometanolato del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 80%.

(2) La reacción se realizó como se ha descrito en (1), usando xileno (140 °C) o tetralina (175 °C) como un disolvente y empleando (PhO)₃B en lugar de (MeO)₃B, para proporcionar el monometanolato del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 85% o 67%, respectivamente.

45 Los resultados de (1) y (2) muestran que la reacción se realiza preferiblemente de 80 a 120 °C, en presencia de (PhO)₃B.

Ejemplo Comparativo 3

50 En 250 mg de xileno se suspendieron 250 mg de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (3a) y 144 mg de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (4a) en una corriente de argón, que después se calentó a reflujo (a 140 °C) durante 7 horas. La reacción no se completó. Después de un periodo de refrigeración, se añadió metanol seguido de agitación durante una hora. El cristal precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 170 mg del mismo compuesto (5a) que el del Ejemplo 4 con un rendimiento del 55%.

55 Los resultados del Ejemplo Comparativo 3 y el Ejemplo 3(3) muestran que la reacción del compuesto (3a) y el compuesto (4a) por calentamiento se realiza preferiblemente a 150 °C o superior.

Ejemplo 5

60 Síntesis de 4-nitrofenil éster del ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico (3a)

65 En 5,0 g de tolueno se mezclaron 2,2 g de tris(4-nitrofenil)fosfito, 1,0 g de ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico y 11 µl de H₂SO₄ en una corriente de argón seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo antes de agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadieron 5 ml de metanol a 40 °C antes de agitar durante 30 minutos seguido de la recolección del cristal precipitado por

filtración antes del secado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3a) con un rendimiento del 60%.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 3,91 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1 H), 7,42 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,35 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 10,26 (s, 1H)

Ejemplo 6

Síntesis de éster metílico del ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (5a)

En 1 ml de xileno se suspendieron 200 mg de 4-nitrofenil éster del ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico y 119 mg de éster metílico del ácido 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxílico en una corriente de argón, que después se agitó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadió 1 ml de metanol seguido de calentamiento a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción resultante se dejó en reposo para que se enfriara seguido de la recolección del cristal precipitado por filtración a 30 °C o menos antes del secado a presión reducida para proporcionar 180 mg del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 80%.

Ejemplo 7

Síntesis de N-[2-(diisopropilamino)etil]-2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida (compuesto 7a)

En 30 ml de tolueno se suspendieron 10,81 g del compuesto (5a) obtenido en el Ejemplo 4, al que después se le añadió gota a gota diisopropil-etilendiamina (6) a 70 °C en una corriente de argón seguido de agitación con calor a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadieron 20 ml de una solución acuosa al 10% (p/p) de cloruro sódico a 75 °C para realizar la operación de extracción. Esta operación se repitió una vez más. Después de retirar la capa acuosa, el tolueno se retiró a presión reducida seguido de dilución del residuo con 38 ml (v/v) de 2-propanol acuoso al 80%. Al mismo se le añadieron gota a gota 9,22 g de ácido clorhídrico al 35% para precipitar el clorhidrato del compuesto (7a). El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol y después se secó a presión reducida a 50 °C para proporcionar 14,45 g del clorhidrato del compuesto (7a) con un rendimiento del 97%. ¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 1,32 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,35 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,8 9 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 9,70 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 12,05-12,15 (s a, 1H)

Ejemplo Comparativo 5

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto por el uso de xileno o tetralina como un disolvente. Como resultado, el uso de xileno o tetralina tiende a que el líquido de reacción se vuelva de color amarillo parduzco, aunque el uso de tolueno hace al líquido incoloro o amarillo pálido.

Ejemplo 8

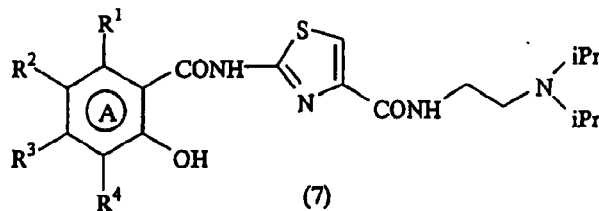
Síntesis del compuesto (7)

En 8 ml de 2-propanol acuoso al 20% se suspendieron 2,0 g del compuesto (7a), que después se agitó con calor para su completa disolución. La solución resultante se dejó en reposo para que se enfriara mientras continuó la agitación seguido de la recolección, por filtración, del cristal precipitado a una temperatura interna de 20 °C antes de su lavado con una solución acuosa al 20% de 2-propanol. El cristal se secó a presión reducida a 50 °C para proporcionar 1,8 g del compuesto (7c) con un rendimiento del 90%.

El cristal resultante (HCl·3H₂O) tenía un valor del 9,99 al 10,06%, en comparación con un valor teórico del 9,98%, en la medición del contenido de agua el método de Karl Fischer, sugiriendo que es un trihidrato. El compuesto era estable sin mostrar ningún cambio en la calidad debido al cambio de temperatura y el manejo a temperatura ambiente.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (7):



5

(en la que

el anillo A representa un anillo benceno o

un heterociclo aromático de 6 miembros;

10

R¹ representa un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆,

un átomo de halógeno,

un grupo nitro,

un grupo amino,

15

un grupo mono-alquilamino C₁₋₆, o

un grupo di-alquilamino C₁₋₆; y

al menos uno de R², R³ y R⁴ representa

un grupo metoxi, y el resto de cada uno representa un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆,

20

un átomo de halógeno,

un grupo nitro,

un grupo amino,

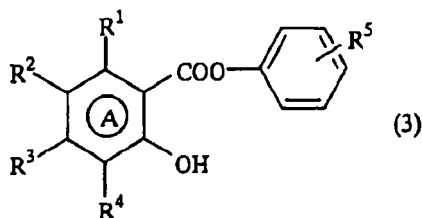
un grupo mono-alquilamino C₁₋₆, o

un grupo di-alquilamino C₁₋₆),

25

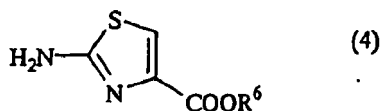
que comprende:

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3):



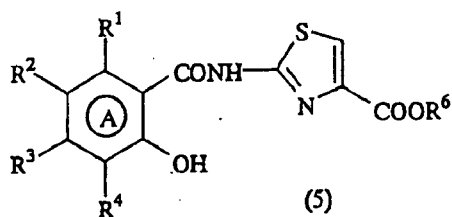
30

(en la que el anillo A y R¹, R², R³ y R⁴ son los mismos que se han definido anteriormente; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo aceptor de electrones seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo ácido sulfónico y un grupo ácido alquilsulfónico) con un compuesto representado por la fórmula (4):



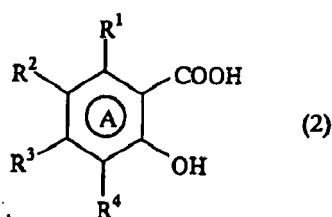
35

(en la que R⁶ representa un grupo alquilo) en calentamiento a 150 °C o superior o en presencia de un éster del ácido bórico para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (5):



(en la que el anillo A y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son los mismos que se han definido anteriormente); y hacer reaccionar el compuesto resultante con N,N-diisopropiletilendiamina en presencia de tolueno.

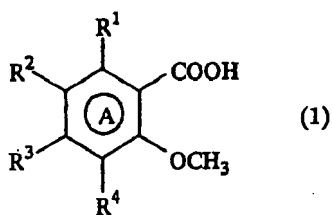
- 5 2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (3) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):



- 10 (en la que el anillo A representa un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros; R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6} ; y al menos uno de R^2 , R^3 y R^4 representa un grupo metoxi, y el resto de cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6}) con un derivado fenol seleccionado entre fenol y para-nitrofenol o un derivado fosfito de trifenilo seleccionado entre fosfito de trifenilo y fosfito de tri-para-nitrofenilo.

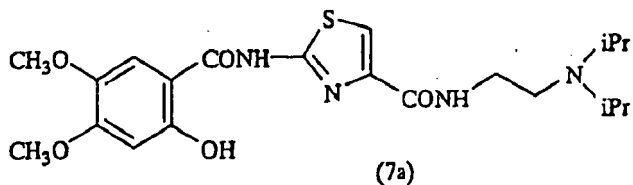
- 15 3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el derivado de fosfito de trifenilo se hace reaccionar en presencia de un ácido.

- 20 4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto representado por la fórmula (2) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):



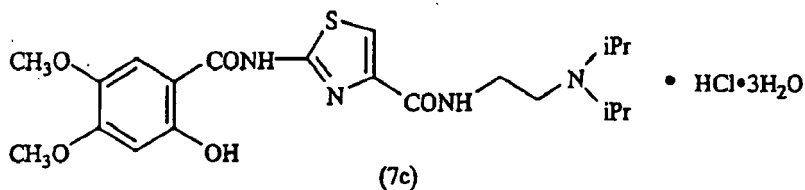
- 25 (en la que el anillo A representa un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros; R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6} ; y al menos uno de R^2 , R^3 y R^4 representa un grupo metoxi, y el resto de cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6}) con un ácido de Lewis seleccionado entre BF_3 , $TiCl_4$ y $AlCl_3$, en disolventes estéricos, cetónicos o amídicos seleccionados entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetona, 2-butano, ciclohexano, ciclopentano, dimetilformamida y dimetilacetamida, con la condición de que cuando el ácido de Lewis sea BF_3 , un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino coexistan.

- 30 5. Un método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente convertir un compuesto de fórmula (7a):

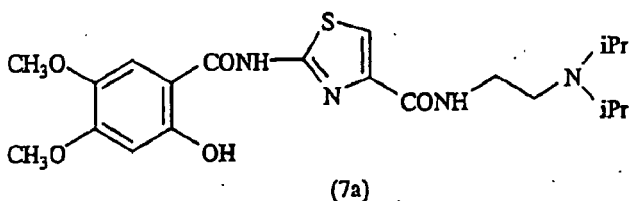


en un clorhidrato del mismo seguido de recristalización en una solución acuosa de isopropanol a fin de formar el trihidrato del mismo, representado por la fórmula (7c):

5

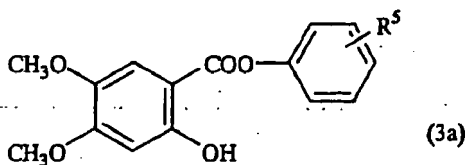


6. Un método de producción de acuerdo con la reivindicación 1 de un compuesto representado por la fórmula (7a):



10

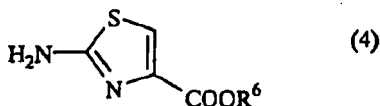
o un clorhidrato del mismo, que comprende:
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3a):



15

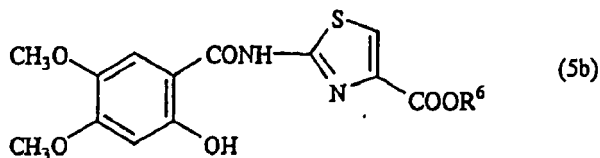
(en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo aceptor de electrones seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo ácido sulfónico y un grupo ácido alquilsulfónico) con un compuesto representado por la fórmula (4):

20



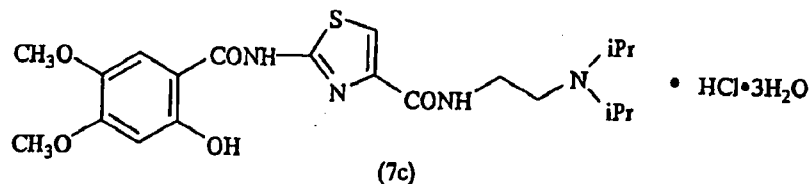
(en la que R⁶ representa un grupo alquilo) en calentamiento a 150 °C o superior o en presencia de un éster del ácido bórico para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (5b):

25



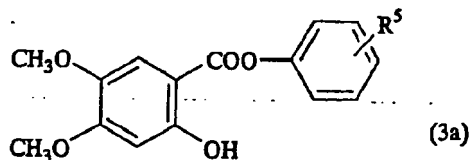
(en la que R⁶ es el mismo que se ha definido anteriormente); y después hacer reaccionar el compuesto resultante con N,N-diisopropiletilendiamina en presencia de tolueno.

- 5 7. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (7c):

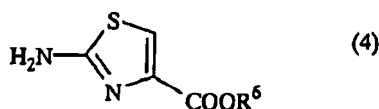


que comprende:

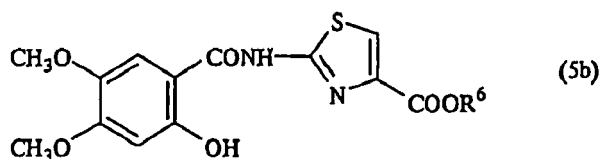
- 10 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3a):



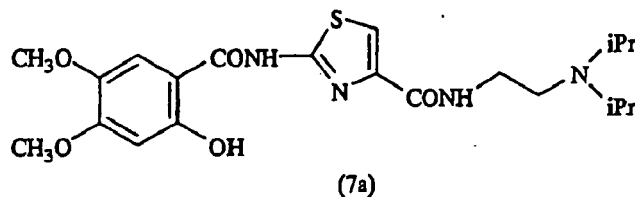
- 15 (en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo aceptor de electrones seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo ácido sulfónico y un grupo ácido alquilsulfónico) con un compuesto representado por la fórmula (4):



- 20 (en la que R⁶ representa un grupo alquilo) en calentamiento a 150 °C o superior o en presencia de un éster del ácido bórico para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (5b):



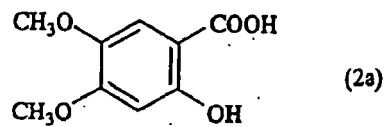
- 25 (en la que R⁶ es el mismo que se ha definido anteriormente); hacer reaccionar el compuesto resultante con N,N-diisopropiletilendiamina en presencia de tolueno para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (7a):



- 30 y después convertir el compuesto resultante en un clorhidrato del mismo seguido de recristalización en una solución acuosa de isopropanol.

- 35 8. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que el compuesto representado por la

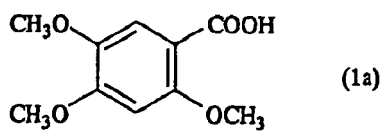
fórmula (3a) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2a):



5 con un derivado fenol seleccionado entre fenol y para-nitrofenol o un derivado de fosfito de trifenilo seleccionado entre fosfito de trifenilo y fosfito de tri-para-nitrofenil.

9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto representado por la fórmula (2a) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1a):

10



15

con un ácido de Lewis seleccionado entre BF_3 , TiCl_4 y AlCl_3 en disolventes estéricos, cetónicos o amídicos seleccionados entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetona, 2-butano, ciclohexano, ciclopentano, dimetilformamida y dimetilacetamida, con la condición de que cuando el ácido de Lewis sea BF_3 , un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino coexistan.