



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 466**

51 Int. Cl.:  
**C07D 277/04** (2006.01)  
**C07D 317/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08857548 .5**  
96 Fecha de presentación : **02.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2231627**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Nuevo proceso para la síntesis de moguisteína.**

30 Prioridad: **03.12.2007 EP 07425770**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2011**

73 Titular/es: **A.M.S.A. Anonima Materie Sintetiche e Affini S.p.A.**  
**Via A. Algardi 4**  
**20148 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Viganò, Enrico;**  
**Arrighi, Massimiliano;**  
**Molteni, Renato;**  
**Lanfrancini, Simona y**  
**Landonio, Ernesto**

74 Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 367 466 T3

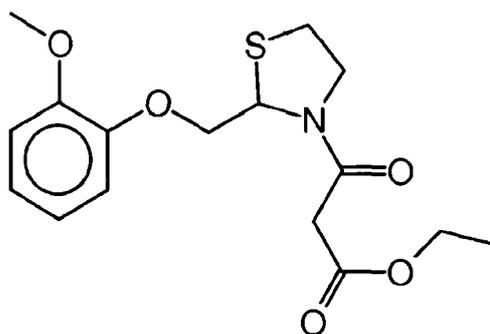
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo proceso para la síntesis de moguisteína

5 **Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la síntesis de éster etílico del ácido (R,S)-3-[2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxipropanoico, de fórmula (1).



(1)

10 comúnmente conocido como moguisteína. La invención también se refiere a un nuevo intermedio denominado de 2-[(2-metoxifenoxi) metil]-1,3-dioxolano (4).

**Estado de la técnica**

15 **[0002]** La moguisteína es un agente antitusivo periférico que ha mostrado potentes efectos en el tratamiento de tos no productiva, generalmente asociada con trastornos respiratorios de gravedad variable.

**[0003]** Los compuestos con la estructura 3-acil-2-sustituido-tiazolidina se describieron por primera vez en el documento EP 169581 B1 como agentes que tenían actividad antitusiva.

20 **[0004]** La moguisteína se preparó por primera vez y se describió como el compuesto de elección dentro de la familia de 3-acil-2-sustituido-tiazolidina en el documento EP 333080 B1.

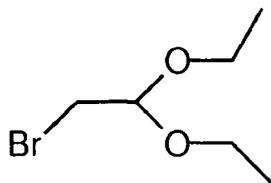
25 **[0005]** De acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en dicha patente, las tiazolidinas N-acil-sustituidas se preparan cuando el acilo es un residuo beta-carbonilo que es responsable de que su actividad sea mayor y más potente que las otras N-acil-tiazolidinas sustituidas del documento EP 169581 B1.

30 **[0006]** En el documento EP 333080 B1 la moguisteína se prepara en el ejemplo 1 mediante un proceso que comprende la reacción entre (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-1,3-tiazolidina y cloruro de etil malonilo. Específicamente, se añade en primer lugar una solución acuosa de  $\text{KHCO}_3$  a una solución de (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-1,3-tiazolidina en acetato de etilo y después, tras la refrigeración, se añade gota a gota una solución de cloruro de etil malonilo. El compuesto de interés se obtiene por cristalización en el residuo oleoso de la fase orgánica.

35 **[0007]** La síntesis de moguisteína por medio del reactivo de cloruro de etil malonilo se repite y se detalla adicionalmente por los mismos inventores del documento EP 333080 B1 en el artículo titulado: "N-Acyl-2-substituted-1,3-thiazolidines, a new class of non-narcotic antitussive agents: studies leading to the discovery of ethyl 2-[(2-methoxyphenoxy)methyl]- $\beta$ -oxothiazolidine-3-propanoate" (J. Med. Chem 1995, 38, 508-525), en el que la moguisteína se indica como el agente antitusivo más eficaz y seguro de la familia de compuestos de N-acil-2-sustituido-1,3-tiazolidina.

40 **[0008]** En dicho artículo, la moguisteína se obtiene mediante un proceso que comprende inicialmente la formación de (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-1,3-tiazolidina y después la reacción de la tiazolidina obtenida con cloruro de etil malonilo, de una manera similar al ejemplo del documento EP 333080 B1. El proceso de formación de (R,S)-2-[(2-metoxi-fenoxi)metil]-1,3-tiazolidina indicado en el artículo se realiza en dos etapas:

45 1) formación de 2-(2-metoxifenoxi)acetaldehído dietil acetal por reacción a 150 °C de un compuesto de guaiacol (2-metoxi-fenol) y 2-bromoacetaldehído dietil acetal de fórmula:



en N-metilpirrolidona y en presencia de  $K_2CO_3$  seguido de destilación; y

2) síntesis de (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-1,3-tiazolidina por reacción de 2-(2-metoxifenoxi)acetaldehído dietil acetal con clorhidrato de cisteamina en una mezcla de etanol/agua/HCl, adición posterior de una solución de NaOH y recristalización del precipitado obtenido en etanol/agua.

[0009] Después, la (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-1,3-tiazolidina obtenida de esta manera se hace reaccionar con cloruro de etil malonilo en un sistema bifásico de acetato de etilo/agua en presencia de bicarbonato potásico para obtener un producto de reacción que se lava, se seca, se descolora y se concentra al vacío. La moguisteína se obtiene a partir del concentrado diluido con hexano, después de la filtración y el lavado, como un producto de recristalización en una mezcla de etanol/agua.

[0010] Sin embargo, los procesos conocidos para preparar moguisteína consisten en hacer reaccionar tiazolidina sustituida con cloruro de etil malonilo.

[0011] Se sabe que el cloruro de etil malonilo es poco estable y es un compuesto bastante costoso. Se obtiene por medio de un esquema de síntesis bastante largo que usa la formación de ácido monoetilmalónico (obtenido a partir de la hidrólisis alcalina de de éster dietil malónico y la posterior acidificación por desplazamiento de sal), que ha de reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de diclorometano para dar cloruro de etil malonilo. Además, el producto obtenido requiere una purificación por destilación al vacío, que debe realizarse con extremo cuidado, ya que el cloruro de etil malonilo es inestable al calor y tiende a descomponerse. Por consiguiente, la calidad del producto final, es decir, el cloruro de etil malonilo, nunca será mayor del 95%. Por lo tanto, se tiene la necesidad de un proceso que evite el uso del reactivo de cloruro de etil malonilo y que conduzca a la formación de moguisteína de alta pureza. De acuerdo con el proceso conocido, se obtiene (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-1,3-tiazolidina haciendo reaccionar guaiacol con bromoacetaldehído diacetal. Siguiendo los detalles de los documentos de la técnica anterior, los inventores de la presente invención repitieron dicha reacción y descubrieron que:

- puede darse una hidrólisis indeseada para dar el aldehído libre y etanol, que reaccionando con guaiacol pueden dar el subproducto 2-etoxianisol;

- el intermedio 2-(2-metoxifenoxi)acetaldehído dietil acetal obtenido a partir de la reacción es un líquido de color negro que contiene compuestos de policondensación que tienen la misma reactividad que el 2-(2-metoxifenoxi)acetaldehído dietil acetal cuando se libera.

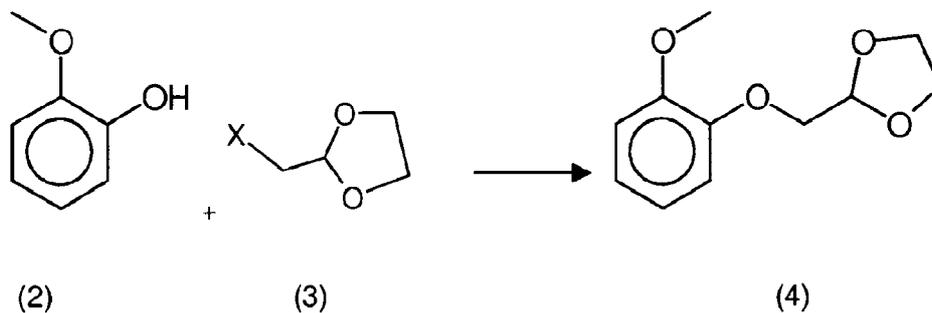
[0012] Por lo tanto, es evidente que el uso del intermedio conocido propiamente dicho en la etapa de reacción 2) conduce a una tiazolidina y posteriormente a moguisteína con un contenido de alta pureza. Además, las impurezas de alto peso molecular son difíciles de retirar mediante los procesos de purificación habituales y se requiere destilación a alto vacío (114 °C, 0,5 mm de Hg).

[0013] Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar un proceso que conduzca a la formación de moguisteína con un alto rendimiento y alta pureza, mientras que sea económico y fácil de obtener para su producción a escala industrial.

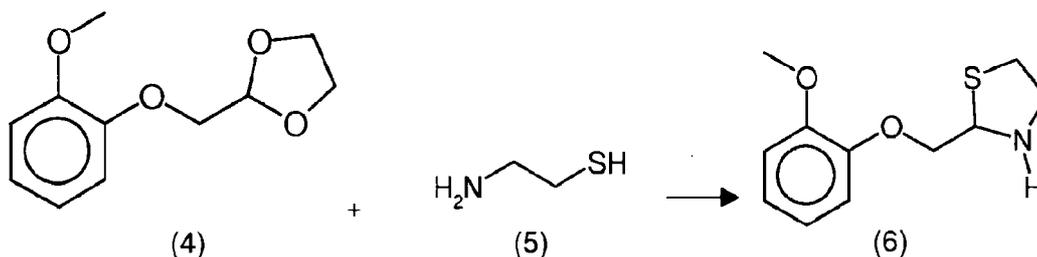
### Sumario de la invención

[0014] Un objeto de este tipo se consiguió a través de un proceso de síntesis de moguisteína que comprendía las siguientes etapas:

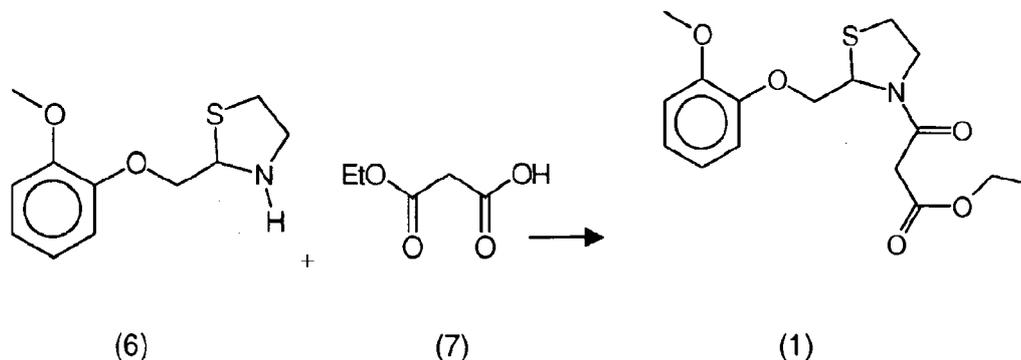
a) hacer reaccionar guaiacol (2) con 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3), en el que X es un grupo saliente, para obtener 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4):



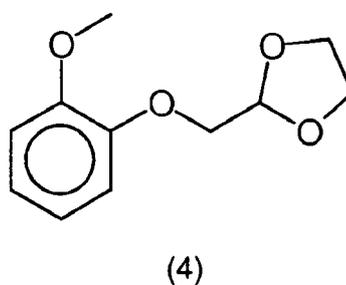
b) hacer reaccionar el 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4) obtenido con cisteamina (5) en presencia de un ácido para obtener (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6):



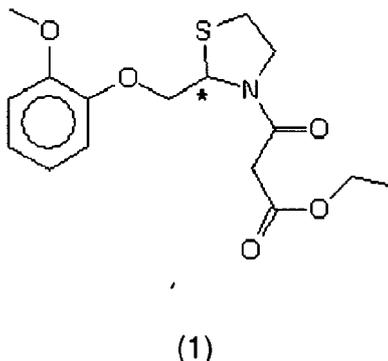
5 c) hacer reaccionar (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6) con ácido monoetilmalónico (7) o una sal del mismo, en presencia de un agente de condensación, para obtener la moguisteína (1):



10 **[0015]** El proceso de la invención permite que el compuesto 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4), que es un sólido con excelente estabilidad y características cristalinas, se separe fácilmente y con buena pureza al final de la etapa a). De acuerdo con otro aspecto, la invención también se refiere al intermedio 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano de fórmula (4):



**[0016]** En la presente invención, la molécula de moguisteína de fórmula (1)



comprende en su definición cualquier configuración estereoquímica asociada al centro quiral en la propia fórmula, que comprende la mezcla racémica y los enantiómeros que se pueden obtener por técnicas de separación conocidas por el experto en la técnica.

5

### Descripción de las figuras

[0017] La Figura 1 es un esquema que compara el proceso conocido para la obtención de moguisteína que comprende el uso de los compuestos bromoacetaldehído dietil acetal y cloruro de etil malonilo, con el proceso preferido de la invención.

10

### Descripción detallada de la invención

[0018] El proceso de acuerdo con la invención para obtener moguisteína básicamente comprende tres etapas:

15

a) hacer reaccionar guaiacol (2) con 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3), en el que X es un grupo saliente, para obtener 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4);

b) hacer reaccionar el 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4) obtenido con cisteamina (5) en presencia de un ácido para obtener (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6); y

20

c) hacer reaccionar (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6) con ácido monoetilmalónico (7) o una sal del mismo, en presencia de un agente de condensación, para obtener la moguisteína (1).

[0019] La etapa a) del proceso de la invención preferiblemente tiene lugar en disolventes de alta ebullición. Más preferiblemente, tiene lugar en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en 1-metoxi-2-propanol, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, diglima (bis(2-metoxietil)éter), etil cellosolve, metil cellosolve, etilenglicol; aún más preferiblemente, el disolvente de reacción es 1-metoxi-2-propanol.

25

[0020] En la etapa a) se usa 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3), en el que X es un grupo saliente. Preferiblemente, el grupo saliente se selecciona entre halógeno, mesilato, tosilato, triflato, siendo más preferiblemente un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo, y aún más preferiblemente, bromo.

30

[0021] Ventajosamente, el uso de un diacetal cíclico, 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3) (más estable y más difícil de hidrolizar que los diacetales lineales, tales como dimetilo y dietilo), minimiza la presencia de subproductos de condensación debido a la formación de aldehído libre.

35

[0022] De acuerdo con la invención, está presente ventajosamente en la mezcla de reacción una base inorgánica en forma de un polvo fino, preferiblemente  $K_2CO_3$ .

[0023] La proporción molar del guaiacol (2) con respecto al 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3) está preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:1,5, más preferiblemente aproximadamente 1:1,18. La reacción de la etapa a) que conduce a la formación del intermedio (4) tiene lugar a una temperatura entre 100 °C y 140 °C. Al final de la reacción de la etapa a) se obtiene el intermedio (4) en forma de un sólido cristalino por cristalización.

40

[0024] En una realización de la invención, preferida tanto desde el punto de vista económico como técnico debido a las excelentes cualidades de estabilidad/cristalización del intermedio formado (4), la etapa a) se realiza en 1-metoxi-2-propanol a una temperatura de 120 °C a 129 °C en una proporción molar de guaiacol (2) con respecto a 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3) de aproximadamente 1:1,18.

45

[0025] Por lo tanto, la etapa a) del proceso de acuerdo con la invención permite obtener un nuevo intermedio de fórmula 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4), que presenta excelente estabilidad y propiedades cristalinas. En este sentido, el intermedio cíclico obtenido aparece, al final de la reacción, como un sólido casi de color blanco con una pureza mayor del 99%, que puede usarse como tal en la posterior etapa b). Ventajosamente, con el fin de

50

adecuarse para su uso en la siguiente etapa para la obtención de tiazolidina, no requiere purificaciones largas y costosas, tales como destilaciones a alto vacío, que por el contrario eran necesarias para el intermedio 2-[(2-metoxifenoxi)acetaldéhid] dietil acetal obtenido en la etapa 1) del proceso de la técnica anterior. Además, éste se obtiene:

5 - con rendimientos mayores del 80% en comparación con el valor teórico y, en la realización preferida, mayores del 85%; y  
- a una pureza mayor del 99%.

10 **[0026]** De acuerdo con la invención, la etapa b) comprende la reacción entre el intermedio 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4) de la etapa a) y la cisteamina (5) en presencia de un ácido para obtener (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6).

15 **[0027]** La cisteamina (5) está preferiblemente en forma de una sal, más preferiblemente en forma de clorhidrato o sulfato, y aún más preferiblemente un clorhidrato.

**[0028]** La proporción molar del intermedio (4) con respecto a la cisteamina (5) está preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:1,5, más preferiblemente alrededor de 1:1,18.

20 **[0029]** El ácido de la mezcla de reacción es preferiblemente ácido clorhídrico concentrado. La reacción de la etapa b) en su realización preferida se realiza ventajosamente en presencia de isopropanol y agua desionizada, pero pueden usarse otros disolventes, tales como metanol y agua o etanol y agua.

25 **[0030]** Una vez que la reacción de la etapa b) ha terminado, se obtiene tiazolidina por cristalización. La (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina en bruto (6) de la etapa b) se obtiene con un rendimiento mayor del 80%, preferiblemente mayor del 90%, en comparación con el valor teórico, y a una pureza mayor del 99%.

30 **[0031]** La etapa c) para obtener la moguisteína (1) comprende la reacción entre (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6) y ácido monoetilmalónico (7) o una sal del mismo en presencia de un agente de condensación.

**[0032]** La sal del ácido monoetilmalónico es preferiblemente una sal de un metal alcalino, más preferiblemente es monoetil malonato potásico.

35 **[0033]** De acuerdo con la invención, puede añadirse ácido monoetilmalónico (7) como tal o liberado convenientemente *in situ* a partir de una de sus sales.

40 **[0034]** Algunas sales de ácido monoetilmalónico están disponibles en el mercado con alta pureza. Por ejemplo, el monoetil malonato potásico está disponible en el mercado con una pureza mayor del 99% y con un bajo contenido de malonato dipotásico. Las sales del ácido monoetilmalónico pueden obtenerse ventajosamente por hidrólisis con una base de malonato de dietilo adecuada. Por ejemplo, el monoetil malonato potásico puede obtenerse ventajosamente por hidrólisis simple de malonato de dietilo por medio de una solución de KOH en etanol.

45 **[0035]** La reacción entre ácido monoetilmalónico (7) y tiazolidina (6) tiene lugar en presencia de un agente de condensación. El agente de condensación de acuerdo con la invención puede ser N,N'-diclohexilcarbodiimida o N,N'-diisopropilcarbodiimida. Preferiblemente, es N,N'-diclohexilcarbodiimida.

**[0036]** Para acelerar la reacción puede añadirse ventajosamente un catalizador, tal como 1-hidroxibenzotriazol hidrato o N-hidroxi succinimida.

50 **[0037]** La proporción molar de la tiazolidina (6) con respecto al ácido monoetilmalónico está preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:1,5, y más preferiblemente alrededor de 1:1,10.

55 **[0038]** En una realización preferida de la invención, la reacción de la etapa c) ocurre entre una sal del ácido monoetilmalónico (7) y la tiazolidina (6) en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico concentrado y N,N'-diclohexil-carbodiimida usado como un agente de condensación.

**[0039]** La moguisteína (1) se obtiene con rendimientos mayores del 90% en comparación con el valor teórico, con una pureza mayor del 99%.

60 **[0040]** En la realización más preferida de la invención, la reacción de la etapa c) tiene lugar entre la tiazolidina (6) y el monoetil malonato potásico (7) en presencia de ácido clorhídrico concentrado, N,N'-diclohexilcarbodiimida y acetato de etilo, y conduce a la formación de moguisteína, cloruro potásico y 1,3-diclohexilurea. Después de la separación de los productos no deseados por filtración, se obtiene moguisteína con rendimientos muy altos a una pureza mayor del 99,5%. Por lo tanto, por medio del proceso de la invención, se obtiene moguisteína con altos rendimientos, alta pureza y un bajo coste, evitando los inconvenientes de la técnica anterior. En particular, haciendo referencia a la figura adjunta 1 que muestra a la izquierda los reactivos usados en el proceso de la técnica anterior y

a la derecha los reactivos del proceso preferido de la invención, la preparación del nuevo intermedio cíclico (4) y el uso del ácido monoetilmalónico (7) o una de sus sales, tales como la sal potásica, en lugar de cloruro de etilmalónico, ha permitido obtener un producto de mogusteína con una pureza mayor del 99%.

5 [0041] Además, se ha descubierto que el proceso de la invención es más económico, por una parte debido al menor coste de los materiales de partida, y por otra parte debido a que no requiere destilaciones en condiciones críticas para retirar los subproductos no deseados.

10 [0042] La invención se describirá ahora con referencia a algunas realizaciones dadas a modo de ejemplo no limitante.

### EJEMPLO 1

15 Etapa a) Preparación del intermedio (4) de fórmula 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4) en 1-metoxi-2-propanol

[0043] Las materias primas se usaron en las cantidades mostradas en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Sustancias y cantidades del Ejemplo 1

MATERIAS PRIMA	Densidad	g	ml	moles	proporción molar
Guaiacol	1,129	297,6	263,6	2,40	1,00
1-metoxi-2-propanol	0,920	607,2	660,0	*	*
Polvo fino de carbonato potásico		497,6		3,60	1,50
2-bromometil-1,3-dioxolano al 97%	1,628	475,2	291,9	2,76	1,15
Solución al 50% de KOH	1,516	84,2	55,5	0,75	0,31
Agua desionizada, 1ª porción	1,00	660,0	660,0	*	*
Agua desionizada, 2ª porción	1,00	1320,0	1320,0	*	*
Agua desionizada para lavado	1,00	2 x 500	2 x 500	*	*

20 [0044] En una atmósfera de nitrógeno, se cargaron un polvo fino de carbonato potásico y 1-metoxi-2-propanol en un matraz perfectamente seco de 6 litros y la masa se puso en agitación. Cuando el guaiacol se hubo cargado en una corriente fina, la temperatura se elevó espontáneamente de 24 °C a 42 °C debido a la salificación exotérmica y la mezcla se espesó considerablemente debido a la precipitación de sal potásica correspondiente. Después, la masa se calentó a reflujo (T = 121-123 °C) y, habiendo alcanzado esta temperatura, se añadió gota a gota 2-bromometil-1,3-dioxolano durante un periodo de 1 hora y 30 minutos, mientras se mantenía siempre a una buena temperatura de reflujo. Durante la adición, la presencia del reactivo causó que la temperatura de ebullición de la mezcla se elevara a T = 127-129 °C. La mezcla se mantuvo a reflujo durante un total de aproximadamente 24 horas desde el inicio de la adición por goteo de bromodioxolano. Según se consumía el reactivo, se apreció que la temperatura de ebullición tendía a disminuir una vez más, volviendo al valor inicial de T = 121-123 °C.

[0045] La mezcla se enfrió a T = 20 °C ± 5 °C y se recogió una muestra para controlar el final de la reacción.

35 [0046] Cuando se confirmó el final de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución al 50% de KOH. Ya que la temperatura de la mezcla se elevó espontáneamente a aproximadamente 10 °C, se enfrió a T = 20 °C ± 25 °C y se añadió la primera porción de agua desionizada. Después, se esperó la precipitación del producto, posiblemente con la ayuda de sembrado.

40 [0047] Para completar la precipitación, se añadió la segunda porción de agua desionizada. Al final de la adición, se obtuvo una suspensión fluida de color verde-gris oscuro que se mantuvo a T = 20 °C ± 5 °C durante al menos 2 horas, después se filtró y se lavó vigorosamente con agua desionizada hasta que el pH del líquido de lavado final fue de 7-8.

Se obtuvieron 481,0 g de un producto húmedo de color avellana claro, igual a 425,0 g de producto seco.

Rendimiento teórico = 504,54 g

45 Porcentaje de rendimiento con respecto al valor teórico = 84,23%

[0048] Después, el intermedio (4) obtenido se analizó y se obtuvieron los siguientes resultados: Pureza por HPLC = 99,81%

Pureza por GC = 99,85%

50 [0049] El producto también se sometió a los siguientes análisis para su caracterización.

[0050] Se obtuvieron los siguientes resultados:

El punto de fusión fue de 48 °C.

Análisis elemental:

Observado C = 62,83% H = 6,76%

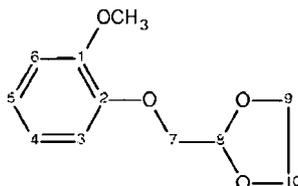
Teórico C = 62,85% H = 6,71%

Análisis de masa:  
Cl+/MS 211 [MH+], 210[(MH+)-H]+

Análisis de espectroscopia por RMN: <sup>13</sup>C RMN-APT

5 56,3 (OMe), 65,5 (CH<sub>2</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>), 102,4 (C<sub>8</sub>-CH), 112,4 (CH), 121,1 (CH), 122,2 (CH), 148,6 (C), 150,1 (C) <sup>1</sup>H RMN 3,84 (3H, s, OMe), 3,9-4,1 (4H, m, H-9/H-10), 4,07 (2H, d, J = 4 Hz, H-7), 5,33 (1H, t, J = 4 Hz, H-8), 6,7-7,0 (4H, m).

[0051] Los análisis confirmaron la estructura del intermedio (4)



(4)

## 10 EJEMPLO 2

Etapa a) Preparación del intermedio (4) de fórmula 2-((2-metoxifenoxi)metil-1,3-dioxolano (4) en N-metilpirrolidona

15 [0052] Las siguientes materias primas se usaron en las cantidades mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2: Sustancias y cantidades usadas en el Ejemplo 2

MATERIAS PRIMAS	Densidad	g	ml	moles	proporción molar
Guaiacol	1,129	99,2	87,9	0,80	1,00
N-metilpirrolidona	1,028	514,0	500,0	*	*
Polvo fino de carbonato potásico		221,14		1,60	2,00
2-bromometil-1,3-dioxolano al 97%	1,628	158,4	97,3	0,92	1,15
Agua desionizada para inactivación	1,00	1400,0	1400,0		
Tolueno para extracción	0,865	692,0	800,0		
Agua desionizada, 1 <sup>er</sup> lavado	1,00	800,0	800,0		
Solución al 30% de NaOH	1,335	50,0	37,5		
Agua desionizada, 2 <sup>o</sup> lavado	1,00	800,0	800,0		
Solución al 30% de NaOH	1,335	50,0	37,5		
Agua desionizada, 3 <sup>er</sup> lavado	1,00	800,0	800,0		
Solución al 30% de NaOH	1,335	50,0	37,5		
Carbono		5,0			
Tolueno para panel de lavado	0,865	86,5	100,0		

20 [0053] En una atmósfera de nitrógeno, se cargaron un polvo fino de carbonato potásico, guaiacol y N-metilpirrolidona en un matraz de 3 litros a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a agitación y la temperatura se llevó a 135 °C ± 5 °C; habiendo alcanzado esta temperatura, se añadió gota a gota 2-bromometil-1,3-dioxolano durante un periodo de al menos 2 horas mientras se mantenía dentro del intervalo de temperatura. Al final de la adición, la reacción se dejó continuar a una temperatura de 135 °C ± 5 °C durante 8 horas más. (El tiempo de adición de 2-bromometil-1,3-dioxolano y el tiempo de reacción totales fue de aproximadamente 10 horas).

25 [0054] Después, la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C ± 5 °C y se recogió una muestra para controlar el final de la reacción.

30 [0055] Cuando se confirmó el final de la reacción, después a la mezcla se le añadieron 1400 ml de agua de inactivación y tolueno para extracción, que se calentó a una temperatura de 45 °C ± 5 °C. La agitación se detuvo y las fases se dejaron separar durante aproximadamente 1 hora.

35 [0056] La fase acuosa inferior, de color negro, se descartó y la fase orgánica se sometió a 3 lavados con agua/NaOH manteniendo la temperatura a 45 °C ± 5 °C, y permitiendo la separación durante aproximadamente 30 minutos. El extracto orgánico, de color ámbar pálido, se enfrió a T = 25 °C ± 5 °C y se trató con carbono. Después, el extracto se filtró sobre un panel de dicalite para obtener un filtrado de color amarillo ocre perfectamente transparente; el panel se lavó con tolueno con el fin de combinar la solución de lavado con el filtrado principal.

**[0057]** La solución de tolueno se transfirió en un matraz limpio de 2 litros, equipado para la destilación. El destilado se concentró al vacío con una temperatura de baño de aproximadamente  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que se formó un residuo.

5 **[0058]** El intermedio (4) obtenido apareció en forma de un líquido denso de color ámbar que solidificó al refrigerarse.

Se obtuvieron 252,8 g de un concentrado de color amarillo oscuro que produjo 153 g de un producto cristalino con una pureza del 98%.

Rendimiento teórico = 168,18 g.

10 Porcentaje de rendimiento con respecto al valor teórico = 91,15%.

### EJEMPLOS 3-31

15 Etapa a) Preparación del intermedio (4) de fórmula 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4)

**[0059]** Siguiendo el mismo procedimiento que se ha mostrado en el ejemplo 1, pero usando las cantidades, disolvente de reacción, tiempos y temperaturas indicados en la Tabla 3, se obtuvo el intermedio (4) con los rendimientos y purezas indicados en la Tabla 4 que se indica a continuación.

20 **Tabla 3: Condiciones de reacción para los ejemplos 3-31**

	Guaiacol g (mol)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> g (mol)	2-BrMe-1,3-dioxolano g (mol)	Tipo de disolvente (ml)	T <sub>reacción</sub> (°C)	Tiempo (horas)
Ej. 3	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (110)	123/124	16
Ej. 4	49,6 (1)	82,92 (1,5)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (110)	124/128	18
Ej. 5	49,6 (1)	110,56 (2)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (165)	122/125	17
Ej. 6	148,8 (1)	331,7 (2)	236,5 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (495)	123/126	20
Ej. 7	148,8 (1)	199,02 (1,2)	236,5 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	123/125	20
Ej. 8	148,8 (1)	199,02 (1,2)	236,5 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	123/126	20
Ej. 9	148,8 (1)	199,02 (1,2)	236,5 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	123/126	20
Ej. 10	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (110)	124	20
Ej. 11	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (150)	124	20
Ej. 12	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (200)	124	20
Ej. 13	148,8 (1)	199,02 (1,2)	236,5 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	125	20
Ej. 14	148,8(1)	331,7 (2)	236,5 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (495)	129	20
Ej. 15	99,2 (1)	132,68 (1,2)	157,7 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (400)	126/127	20
Ej. 16	99,2 (1)	221,14 (2)	157,7 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (400)	126/127	20
Ej. 17	99,2 (1)	132,7 (1,2)	158 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (220)	126	20
Ej. 18	99,2 (1)	132,7 (1,2)	158 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (220)	128	20
Ej. 19	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	Dimetilformamida (110)	127	10
Ej. 20	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	Dimetilacetamida (110)	128-132	10
Ej. 21	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	Diglima (110)	130-138	20
Ej. 22	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	Etilcellosolve (110)	132	20
Ej. 23	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	Etilenglicol (110)	132	20
Ej.	49,6 (1)	66,34 (1,2)	79,2 (1,18)	Metilcellosolve (110)	125-126	17

	Guaiacol g (mol)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> g (mol)	2-BrMe-1,3-dioxolano g (mol)	Tipo de disolvente (ml)	T <sub>reacción</sub> (°C)	Tiempo (horas)
24						
Ej. 25	99,2 (1)	132,7 (1,2)	158,4 (1,18)	1-metoxi-2-propanol(220)	128	20
Ej. 26	99,2 (1)	132,7 (1,2)	158,4 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (220)	131	20
Ej. 27	148,8 (1)	199,02 (1,2)	237,68 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	128/131	24
Ej. 28	49,6 (1)	82,92 (1,5)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (110)	125/127	16
Ej. 29	49,6 (1)	82,92 (1,5)	79,2 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (110)	123/126	20
Ej. 30	148,8(1)	199,02 (1,2)	237,6 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	124/129	24
Ej. 31	148,8 (1)	248,78 (1,5)	237,6 (1,18)	1-metoxi-2-propanol (330)	125/129	24

Tabla 4: Rendimiento y pureza del intermedio (4) obtenido a partir de los ejemplos 3-31

	Rendimiento (g)	Rendimiento teórico (g)	% de rendimiento/rendimiento teórico	Pureza HPLC	Pureza GC
Ej. 3	74,26	84,09	88,31	99,63	99,23
Ej. 4	72,62	84,09	86,35	99,61	99,56
Ej. 5	73,65	84,09	87,58	99,72	99,25
Ej. 6	223,0	251,78	88,56	99,70	99,46
Ej. 7	214,2	251,78	85,07	99,48	99,40
Ej. 8	207,4	251,78	82,37	99,65	99,28
Ej. 9	206,0	251,78	81,81	99,70	99,36
Ej. 10	70,34	84,09	83,65	99,89	99,02
Ej. 11	71,41	84,09	84,92	99,74	99,68
Ej. 12	67,77	84,09	80,59	99,83	99,50
Ej. 13	209,1	251,78	83,0	99,73	99,16
Ej. 14	206,0	251,78	81,82	99,68	99,14
Ej. 15	127,4	168,19	75,75	99,46	-
Ej. 16	138,8	168,19	82,52	99,71	-
Ej. 17	129,2	168,19	76,86	99,06	99,89
Ej. 18	127,45	168,19	75,78	99,12	99,55
Ej. 19	65,5	84,09	77,8	99,31	98,50
Ej. 20	67,9	84,09	80,75	95,94	99,34
Ej. 21	21,70	84,09	25,8	98,98	99,21
Ej. 22	66,6	84,09	79,2	98,60	99,38
Ej. 23	67,8	84,09	80,6	97,01	97,81
Ej. 24	74,50	84,09	88,59	99,48	99,82
Ej. 25	138,36	168,19	82,3	99,39	99,88
Ej. 26	136,75	168,19	81,3	98,76	99,88
Ej. 27	207	251,78	82,15	99,87	99,87

	Rendimiento (g)	Rendimiento teórico (g)	% de rendimiento/rendimiento teórico	Pureza HPLC	Pureza GC
Ej. 28	72	84,09	85,71	99,95	99,78
Ej. 29	72,6	84,09	86,43	99,86	99,89
Ej. 30	212,3	251,78	84,32	99,76	99,78
Ej. 31	217,1	251,78	86,22	99,77	99,77

[0060] Por lo tanto, en todos los ejemplos el intermedio (4) se obtiene con altos rendimientos y a purezas mayores del 99%. De acuerdo con la presente invención, los intermedios de los ejemplos 1, 28, 29 y 31 tenían el mejor aspecto y calidad.

5

### EJEMPLO 32

#### Etapa b) Preparación de (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6)

10 [0061] Las materias primas se usaron en las cantidades indicadas en la Tabla 5 que se muestra a continuación.

Tabla 5: Sustancias y cantidades del ejemplo 32

MATERIAS PRIMAS	Densidad	g	ml	moles	proporción molar
2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4)		152,8		0,7268	1,00
Clorhidrato de cisteamina		97,4		0,8576	1,18
Isopropanol	0,785	359,5	458,0		
Agua desionizada	1,00	153,0	153,0		
Ácido clorhídrico concentrado	1,20	12,0	10,0		
Agua desionizada para precipitación	1,00	764,0	764,0		
Solución al 30% de NaOH	1,335	121,2	90,7	0,909	1,25
Agua desionizada para lavar el producto en bruto	1,00	2 x 200	2 x 200		

15 [0062] En una atmósfera de nitrógeno, se cargaron el 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano como tal obtenido en el ejemplo 2, clorhidrato de cisteamina, isopropanol, agua desionizada y ácido clorhídrico concentrado en un matraz de 1 litro. Después, la mezcla se agitó y se calentó y la solución obtenida (normalmente de color amarillo) se llevó a reflujo ( $T_i = 79\text{ }^{\circ}\text{C}/80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Habiendo alcanzado la temperatura de reflujo, la solución se mantuvo a reflujo durante al menos 8 horas. Después, la mezcla se enfrió a  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se realizó el muestreo para establecer que la reacción se había completado. Simultáneamente, se introdujeron el agua desionizada para precipitación y una  
20 solución al 30% de NaOH en un matraz de 2 litros, y la solución se enfrió a  $T = 0 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

[0063] Al confirmar que la reacción se había completado, la solución de clorhidrato se transfirió durante un periodo de 10 minutos en el matraz de precipitación. Durante la adición, la temperatura se elevó espontáneamente a  $13/15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se llevó de nuevo a  $T = 0 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

25 [0064] Inicialmente, el producto se separó de forma similar al pegamento que después tendió a granularse muy bien. Para promover la cristalización de la tiazolidina, se usó una siembra (tiazolidina se derrite como la moguisteína).

30 [0065] Cuando el producto se cristalizó bien, la mezcla se llevó de nuevo a  $T = 0 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , manteniendo la suspensión en estas condiciones durante al menos 8 horas antes de la filtración.

[0066] El producto en bruto obtenido después se retiró por filtración y se lavó vigorosamente con agua desionizada.

35 Se obtuvieron 189,25 g de un producto de color blanco con un color amarillento, que se secó al horno al vacío a  $T = 35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 24 horas.

Rendimiento = 139,0 g de un producto seco, de color casi amarillo

Rendimiento teórico = 163,75 g

Porcentaje de rendimiento con respecto al valor teórico = 84,88%

40 Después, se analizó la (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6) para obtener los siguientes resultados.

Pureza HPLC = 99,791%

Valoración  $\text{HClO}_4 = 99,34\%$

### EJEMPLOS 33-50

45

#### Etapa b) Preparación de (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6)

**[0067]** Siguiendo el mismo procedimiento y usando los mismos reactivos que se han indicado en el ejemplo 31, pero usando diferentes cantidades del intermedio (4) obtenido a partir de algunos de los ejemplos 1,3-30, se obtuvo la (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6) con los rendimientos y purezas que se indican en la Tabla 6 que se muestra a continuación.

5

Tabla 6: Cantidades del intermedio (4) y rendimientos y purezas de la tiazolidina (6)

	Intermedio (4) (g)	Rendimiento de la tiazolidina (6) (g)	Rendimiento teórico de la tiazolidina (6) (g)	% de rendimiento/rendimiento teórico	Valoración HClO <sub>4</sub>	Pureza HPLC
Ej. 33	200 del Ej. 1	196,8	214,26	91,85	99,25	99,90
Ej. 34	70 del Ej. 3	71,4	75	95,2	99,92	99,89
Ej. 35	70 del Ej. 4	61,4	75	81,86	100,68	99,76
Ej. 36	70 del Ej. 5	68,7	75	91,6	98,87	99,79
Ej. 37	210 del Ej. 6	205,0	225,3	91,0	99,45	99,81
Ej. 38	200 del Ej. 7	191,8	214,26	89,50	99,91	-
Ej. 39	200 del Ej. 8	191,9	214,26	89,56	99,12	99,905
Ej. 40	200 del Ej. 9	194,0	214,26	90,5	99,26	99,912
Ej. 41	65 del Ej. 10	56,1	69,66	80,53	99,13	99,854
Ej. 42	65 del Ej. 11	61,5	69,66	88,3	99,35	99,906
Ej. 43	200 del Ej. 13	192,0	214,26	89,61	99,86	99,93
Ej. 44	200 del Ej. 14	192,65	214,26	89,91	99,86	99,936
Ej. 45	100 del Ej. 15	90,05	107,17	84,0	99,62	99,86
Ej. 46	62,5 del Ej. 17	58,2	66,98	86,89	99,30	99,73
Ej. 47	100 del Ej. 18	95,98	107,17	89,39	99,28	99,66
Ej. 48	100 del Ej. 25	93,5	107,17	87,24	99,69	99,55
Ej. 49	100 del Ej. 26	91,7	107,17	85,56	99,73	99,68
Ej. 50	70 del Ej. 28	68,6	75,03	91,4	99,32	99,73

**[0068]** La etapa b) de la invención que usa como reactivo el nuevo intermedio cíclico (4) permite obtener la tiazolidina (6) con rendimientos mayores del 80% y purezas mayores del 99%.

10

#### EJEMPLO 51

##### Etapa c) Preparación de moquiusteína

15

**[0069]** Las materias primas se usaron en las cantidades indicadas en la Tabla 7 que se muestra a continuación.

Tabla 7: Sustancias y cantidades del ejemplo 51

MATERIAS PRIMAS	Densidad	gramos	ml	moles	proporción molar
Tiazolidina en bruto seca del ejemplo 33		50,0		0,222	1,00
Acetato de etilo	0,902	225,5	250,0	*	*
Ácido monoetilmalónico al 95%	1,119	33,93	30,3	0,244	1,10
Acetato de etilo para disolver DCC (N,N'-diclohexilcarbodiimida)	0,902	225,5	250,0	*	*

MATERIAS PRIMAS	Densidad	gramos	ml	moles	proporción molar
N,N'-diciclohexilcarbodiimida		51,25		0,244	1,10
AcOEt para lavar el DCU precipitado (N,N'-diciclohexilurea)	0,902	90,2	100,0	*	*
Solución al 50% de ácido acético			20,0		
Solución al 20% de ácido acético			100,0		
Carbono		2,5			
Acetato de etilo para lavar el panel	0,902	45,1	50,0		
Acetona para disolver el concentrado	0,791	300,6	380,0		
Agua desionizada para precipitación	1,00	460,0	460,0		
Agua desionizada para el lavado final	1,00		2 x 100,0	*	*

**[0070]** En una atmósfera de nitrógeno, se cargaron la tiazolidina del ejemplo 33, ácido monoetilmalónico (líquido incoloro) y la primera porción de acetato de etilo en un matraz de un litro a temperatura ambiente. Se aplicó agitación y la mezcla se enfrió a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Simultáneamente, se preparó una solución de DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) en acetato de etilo en un segundo recipiente, protegiéndola de la humedad. Cuando se alcanzó una  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} + 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota una solución de DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) durante al menos cuatro horas. Al final de la adición, la masa se dejó alcanzar una  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente dos horas. Después de comprobar el final de la reacción por medio de cromatografía de capa fina, se añadió ácido acético al 50% y la solución se mantuvo en agitación durante una noche a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . A la siguiente mañana, se retiró por filtración DCU (N,N'-diciclohexilurea), se lavó vigorosamente con acetato de etilo, añadiéndose el lavado al filtrado principal.

**[0071]** La fase orgánica se trató en agitación con una solución al 20% ácido acético y se calentó a  $30\text{-}35 \text{ }^{\circ}\text{C}$  para promover la separación. Al alcanzar esta temperatura la agitación se detuvo y la solución se dejó que se separara durante aproximadamente una hora. La fase ácida acuosa (inferior) se retiró, la fase orgánica se descoloró con carbono y se filtró sobre dicalite para obtener una solución perfectamente transparente, de color paja-amarillo.

**[0072]** El filtrado se concentró al vacío en un baño a  $T = 50 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que se obtuvo un residuo; el residuo se disolvió en 380 ml de acetona a temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de 1 litro.

**[0073]** La solución de acetona de moguisteína se enfrió a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , y una vez que se alcanzó esta temperatura, se añadieron 380 ml de agua para precipitación durante una hora; hacia el final de la adición, la solución se pipeteó con moguisteína. Después de 15/30 minutos, el producto, que inicialmente se separó en forma de pegamento oleoso alrededor de las paredes del matraz, cristalizó y se granuló muy bien. Una vez que el producto había cristalizado, se cargaron los 80 ml restantes de agua.

**[0074]** Después, la suspensión se mantuvo a  $T = 0 \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos ocho horas y se dejó en el laboratorio durante una noche en agitación.

**[0075]** Después, el producto se retiró por filtración y se lavó vigorosamente con agua desionizada. Se obtuvieron 81,30 g de un producto húmedo de color casi blanco.

**[0076]** El producto se secó al horno a  $T = 35 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que se consiguió un valor de KF de  $<0,1\%$ . Se obtuvieron 68,65 g de un producto húmedo de color casi blanco.  
Rendimiento teórico = 75,32 g  
Porcentaje de rendimiento en comparación con el valor teórico = 91,14%  
Pureza HPLC = 99,76%

## EJEMPLO 52

### Etapa c) Preparación de moguisteína

**[0077]** Las materias primas se usaron en las cantidades indicadas en la Tabla 8 que se muestra a continuación.

Tabla 8: Sustancias y cantidades del ejemplo 52

MATERIAS PRIMAS	Densidad	g	ml	moles	proporción molar
Tiazolidina en bruto del ejemplo 33		50,0		0,222	1,00
Acetona	0,791	197,8	250,0	*	*
1-hidroxibenzoatotriazol hidrato		0,5			
Monoetil malonato potásico		41,5		0,244	1,10

MATERIAS PRIMAS	Densidad	g	ml	moles	proporción molar
Ácido clorhídrico conc. (33,0%)	1,20	24,5	20,4	0,222	1,00
Acetona para disolver DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida)	0,791	197,8	250,0	*	*
N,N'-diciclohexilcarbodiimida		51,25		0,244	1,10
Acetona para el lavado de DCU precipitado (N,N'-diciclohexilurea)	0,791	110,7	140,0	*	*
Carbono		2,5			
Acetona para lavar el panel	0,791	63,3	80,0		
Agua desionizada para precipitación	1,00	456,0	456,0		
Agua desionizada para el lavado final	1,00		2 x 100,0	*	*

5 **[0078]** En una atmósfera de nitrógeno, se cargaron la (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina del ejemplo 33, sal monopotásica, 1-hidroxibenzoatotriazol hidrato (catalizador) y la primera porción del disolvente de acetona en un matraz de 1 litro a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado durante aproximadamente 1 hora (en esta etapa se observó exotermia durante toda la adición, elevándose la temperatura espontáneamente a  $18 \text{ }^{\circ}\text{C}$ - $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Simultáneamente, se preparó una solución de DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) en acetona en un segundo recipiente, protegiéndola de la humedad. Cuando la suspensión de color blanco se consiguió a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota la solución de DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) durante al menos 3 horas. Al final de la adición, la suspensión se dejó a  $T = 0 \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 2 horas. Después de comprobar el final de la reacción por medio de cromatografía de capa fina (TLC), se retiró por filtración la DCU (N,N'-diciclohexilurea) y se lavó vigorosamente con acetona, añadiéndose la solución de lavado al filtrado principal.

15 **[0079]** La solución se concentró al vacío en baño a  $T = 50 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  para dar un volumen final de aproximadamente 300 ml, y se dejó durante una noche a temperatura ambiente.

20 **[0080]** La solución de color amarillo oscuro resultante se trató durante 10 minutos con 5,0 g de carbono. Después, la solución se filtró sobre un panel de dicalite para obtener una solución de color amarillo perfectamente transparente que se transfirió a un matraz de 1 litro. El filtro se lavó con 80 ml de acetona, y la solución después del lavado se combinó con el filtrado principal (300 ml + 80 ml = aproximadamente 380 ml en total).

25 **[0081]** La solución acetónica de moguisteína se enfrió a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadieron durante 1 hora 380 ml de agua para precipitación; hacia el final de la adición, la solución se pipeteó con moguisteína. Después de 15-30 minutos, el producto, que se había separado inicialmente en forma de pegamento oleoso alrededor de las paredes del matraz, cristalizó y se granuló muy bien. Una vez que el producto se cristalizó, los 76 ml restantes de agua se introdujeron (380 ml + 76 ml = 456 ml; proporción de 380 ml de acetona/456 ml de agua acetona/agua = 1,0:1,2).

30 **[0082]** La suspensión se mantuvo a  $T = 0 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos 8 horas y se dejó durante una noche en el laboratorio en agitación.

**[0083]** Después, el producto se retiró por filtración y se lavó vigorosamente con agua desionizada. Se obtuvieron 94,4 g de un producto de color casi blanco.

35 **[0084]** El producto obtenido se secó al horno a  $35 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .  
Se obtuvieron 69,5 g de un polvo seco de color blanco con colores amarillentos  
Rendimiento teórico = 75,32 g  
Porcentaje de rendimiento en comparación con el rendimiento teórico = 92,27%  
La pureza HPLC conseguida fue del 99,81%

40 **[0085]** La prueba se repitió cuatro veces más, obteniendo de esta manera los siguientes valores de pureza respectivamente: 99,83%, 99,73%, 99,82%, 99,81%.

45 **[0086]** La pureza de la moguisteína obtenida a partir del proceso de la invención era tan alta que no requirió una etapa de purificación posterior.

### EJEMPLO 53

#### Etapa c) Preparación de moguisteína

50 **[0087]** Las materias primas se usaron en las cantidades indicadas en la Tabla 9 que se muestra a continuación.

Tabla 9: Sustancias y cantidades del ejemplo 53

MATERIAS PRIMAS	Densidad	g	ml	moles	proporción molar
Tiazolidina en bruto seca del ejemplo 33		50,0		0,222	1,00
Acetato de etilo	0,902	225,5	250,0	*	*
Monoetil malonato potásico		41,5		0,244	1,10
Ácido clorhídrico conc. (33,0%)	1,20	24,5	20,4	0,222	1,00
Acetato de etilo para disolver (N,N'-diclohexilcarbodiimida)	DCC 0,902	225,5	250,0	*	*
N,N'-diciclohexilcarbodiimida		51,25		0,244	1,10
AcOEt para el lavado de DCU precipitado (N,N'-diciclohexilurea)	0,902	90,2	100,0	*	*
Solución al 50% de ácido acético			20,0		
Solución al 20% de ácido acético			100,0		
Carbono		2,5			
Acetato de etilo para lavar el panel	0,902	45,1	50,0		
Acetona para disolver el concentrado	0,791	300,6	380,0		
Agua desionizada para precipitación	1,00	460,0	460,0		
Agua desionizada para el lavado final	1,00		2 x 100,0	*	*

5 **[0088]** En una atmósfera de nitrógeno, se cargaron tiazolidina del ejemplo 33, sal monopotásica y la primera porción del acetato de etilo en un matraz de un litro a temperatura ambiente. Se aplicó agitación y la suspensión se enfrió a  $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cuando se consiguió dicha temperatura, se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado durante aproximadamente una hora (en esta etapa se observó exotermia durante todo la adición, elevándose la temperatura espontáneamente a  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Simultáneamente, se preparó una solución de DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) en acetato de etilo en un segundo recipiente, protegiéndola de la humedad. Cuando se consiguió la suspensión de color blanco a  $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota la solución de DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) durante al menos cuatro horas. Al final de la adición, la masa se dejó reaccionar a  $T_i = 0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente dos horas. Después de comprobar el final de la reacción por medio de cromatografía de capa fina, se añadió ácido acético al 50% y la masa se mantuvo en agitación durante una noche a  $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A la siguiente mañana, se retiró por filtración DCU (N,N'-diciclohexilurea) y se lavó vigorosamente con acetato de etilo, combinándose la solución de lavado con el filtrado principal.

15 **[0089]** La fase orgánica se trató en agitación con una solución al 20% de ácido acético y se calentó a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  para promover la separación. Al alcanzar esta temperatura, la agitación se detuvo y la solución se dejó que se separara durante aproximadamente una hora. La fase ácida acuosa (inferior) se retiró, la fase orgánica se descoloró con carbono y se filtró sobre dicalite para obtener una solución perfectamente transparente, de color paja-amarillo.

20 **[0090]** El filtrado se concentró al vacío en un baño a  $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que se obtuvo un residuo; el residuo se disolvió en 380 ml de acetona a temperatura ambiente y se transfirió en un matraz de 1 litro.

25 **[0091]** La solución acetónica de moguisteína se enfrió a  $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y una vez se alcanzó esta temperatura se añadieron 380 ml de agua por precipitación durante una hora; hacia el final de la adición, la solución se pipeteó con moguisteína. Después de 15/30 minutos, el producto, que inicialmente se separó en forma de pegamento oleoso alrededor de las paredes del matraz, cristalizó y se granuló muy bien. Una vez que el producto cristalizó, se añadieron los 80 ml restantes de agua.

30 **[0092]** Después, la suspensión se mantuvo a  $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante al menos ocho horas y se dejó durante una noche en el laboratorio en agitación.

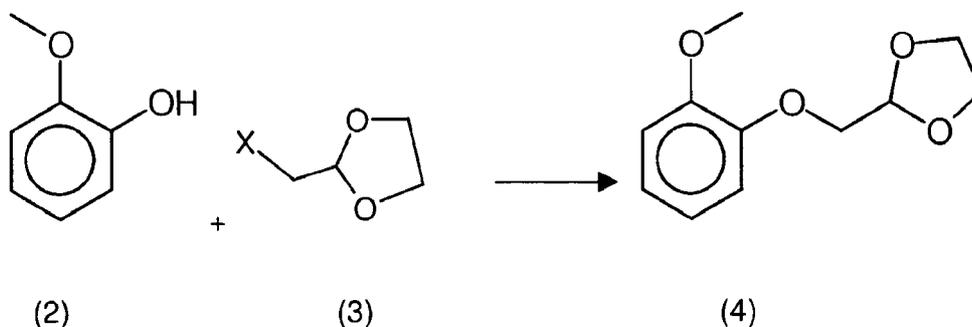
35 **[0093]** Después, el producto se retiró por filtración y se lavó vigorosamente con agua desionizada. Se obtuvieron 79,49 g de un producto húmedo de color casi blanco.

40 **[0094]** El producto se secó al horno a  $T = 35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que se consiguió un valor de KF de  $<0,1\%$ . Se obtuvieron 67,83 g de un producto seco de color casi blanco.  
Rendimiento teórico = 75,32 g  
Porcentaje de rendimiento en comparación con el valor teórico = 90,05%  
Pureza HPLC = 99,88%

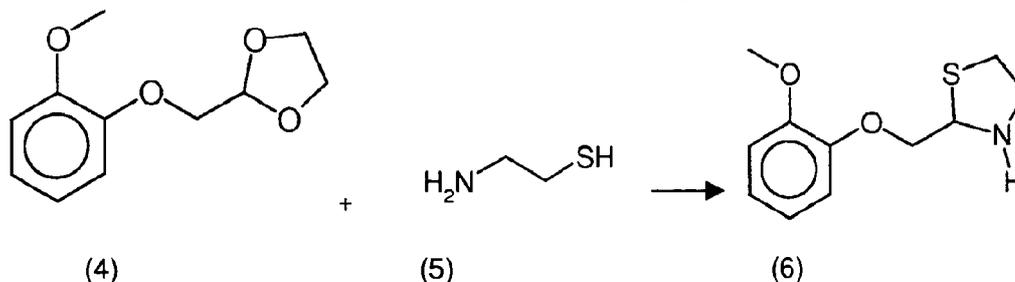
## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de moguisteína que es un éster etílico del ácido (R,S)-3-[2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidin-3-il]-3-oxipropanoico, que comprende las siguientes etapas:

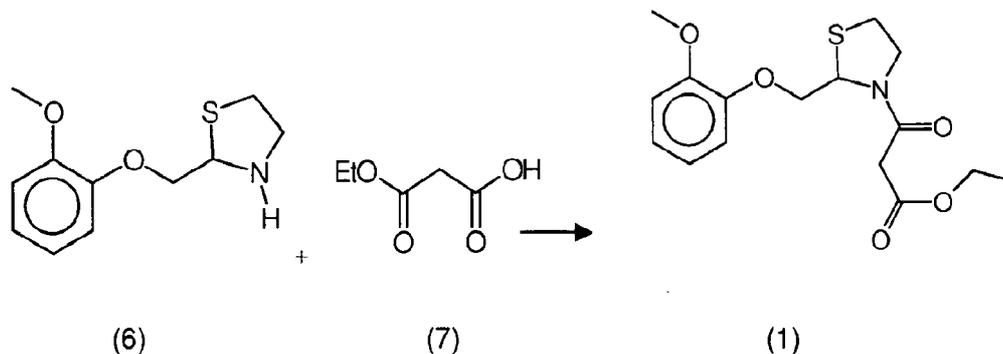
5 a) hacer reaccionar el guaiacol (2) con el 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3), en el que X es un grupo saliente, para obtener el 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4):



b) hacer reaccionar el 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4) obtenido en la etapa a) con la cisteamina (5) en presencia de un ácido para obtener la (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6):



10 c) hacer reaccionar la (R,S)-2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-tiazolidina (6) con el ácido monoetilmalónico (7) o una sal del mismo, en presencia de un agente de condensación, para obtener la moguisteína (1):



15 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo saliente X del 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3) de la etapa a) se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, mesilato, tosilato y triflato.

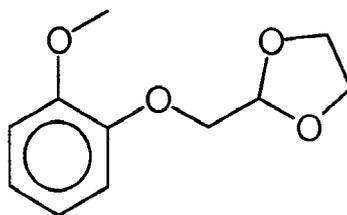
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el halógeno se selecciona entre el grupo que consiste en bromo y cloro, siendo preferiblemente bromo.

20 4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa a) tiene lugar en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en 1-metoxi-2-propanol, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, diglima (bis(2-metoxietil)éter), etil cellosolve, metil cellosolve y etilenglicol.

25 5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente es 1-metoxi-2-propanol.

6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que la proporción molar del guaiacol (2) con respecto al 2-Xmetil-1,3 dioxolano (3) en la etapa a) es de 1:1 a 1:1,5, preferiblemente 1:1,18.

7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que la reacción de la etapa a) tiene lugar a temperaturas en el intervalo de 100 °C a 140 °C.
- 5 8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que en la etapa a) a la reacción también se le añade  $K_2CO_3$  en forma de un polvo fino.
- 10 9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que la etapa a) tiene lugar en 1-metoxi-2-propanol, a una temperatura de 120 °C a 129 °C, en una proporción molar de guaiacol (2) con respecto al 2-Xmetil-1,3-dioxolano (3) de aproximadamente 1:1,18.
- 15 10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que en la etapa b) la proporción molar del intermedio (4) con respecto a la cisteamina (5) está en el intervalo de 1:1 a 1:1,5, siendo preferiblemente aproximadamente 1:1,18.
- 20 11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que la cisteamina (5) está en forma de una sal.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la cisteamina está en forma de una sal clorhidrato.
- 25 13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que el ácido de la mezcla de reacción de la etapa b) se concentra ácido clorhídrico.
14. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que la reacción de la etapa b) tiene lugar en presencia de isopropanol y agua desionizada.
- 30 15. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que el agente de condensación en la etapa c) es N,N'-d ciclohexilcarbodiimida.
16. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en el que la proporción molar de la tiazolidina (6) con respecto al ácido monoetilmalónico (7) o una sal del mismo en la etapa c) está en el intervalo de 1:1 a 1:1,5, siendo preferiblemente aproximadamente 1:1,10.
- 35 17. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la sal del ácido monoetilmalónico (7) es monoetil malonato potásico.
18. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en el que la reacción de la etapa c) tiene lugar entre el monoetil malonato potásico (7) y la tiazolidina (6) en presencia de ácido clorhídrico concentrado y N,N'-d ciclohexilcarbodiimida en acetato de etilo.
- 40 19. Un intermedio de fórmula 2-[(2-metoxifenoxi)metil]-1,3-dioxolano (4):



(4).



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10
- EP 169581 B1 [0003] [0005]
  - EP 333080 B1 [0004] [0006] [0007] [0008]

**Documentos no de patentes citados en la descripción**

- N-Acyl-2-substituted-1,3-thiazolidines, a new class of non-narcotic antitussive agents: studies leading to the discovery of ethyl 2-[(2-methoxyphenoxy)methyl]- $\beta$ -oxothiazolidine-3-propanoate. *J.Med.Chem*, 1995, vol. 38, 508-525 [0007]