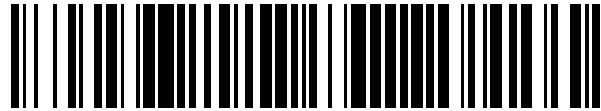


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 367**

51 Int. Cl.:

**C07C 327/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2010 E 10786263 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2441752**

54 Título: **Procedimiento de producción de derivado de benzotioamida sustituido en 4**

30 Prioridad:

**09.06.2009 JP 2009138049**

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

**13.03.2014**

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)  
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**SUGIURA, SATOSHI**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 448 367 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

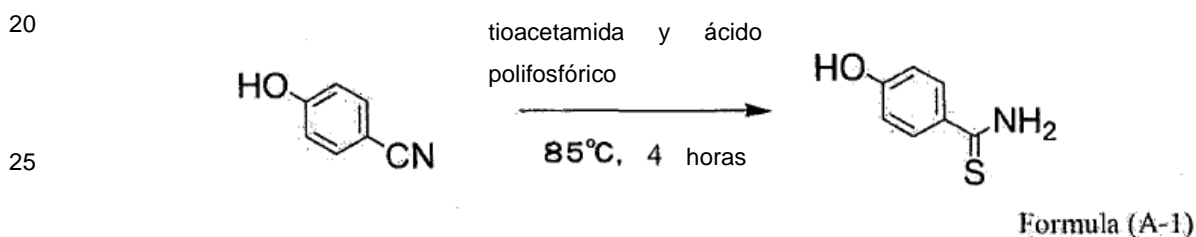
Procedimiento de producción de derivado de benzotioamida sustituido en 4

## 5 CAMPO TÉCNICO

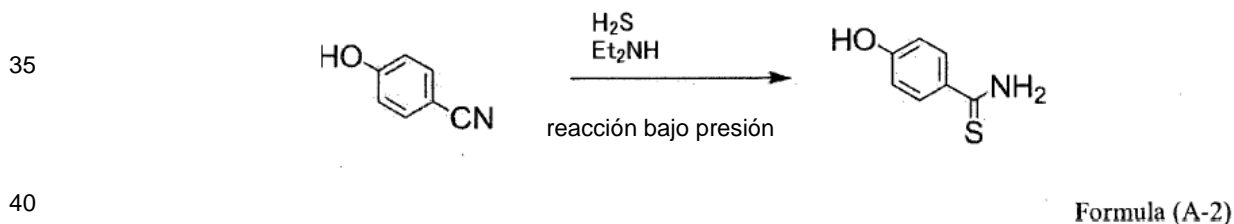
La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 que es importante como producto intermedio en la producción de un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol útil como agente farmacéutico. Más particularmente, se refiere a un procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 útil como producto intermedio en la producción de un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol que es útil como inhibidor de xantina oxidasa para tratar gota, hiperuricemia y similares.

## TÉCNICA ANTERIOR

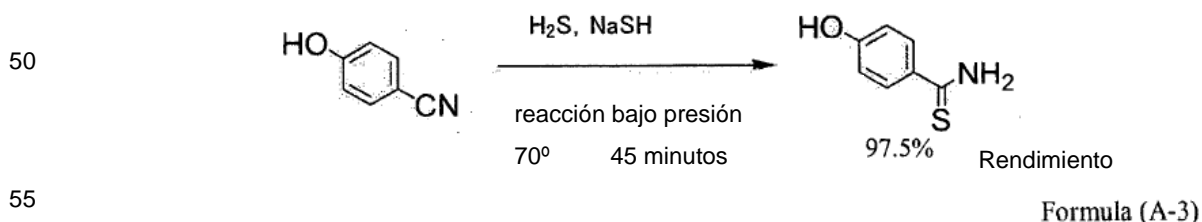
15 Convencionalmente, como procedimiento de producción de compuestos de benzotioamida a partir de compuestos de benzonitrilo se ha conocido un procedimiento que usa tioacetamida y ácido polifosfórico, como se representa por la siguiente fórmula (A-1) desvelada en el Documento de patente 1.



30 Por ejemplo, el Documento de patente 2 describe un procedimiento de hacer reaccionar sulfuro de hidrógeno junto con dietilamina en tolueno bajo presión como se representa por la siguiente fórmula (A-2).

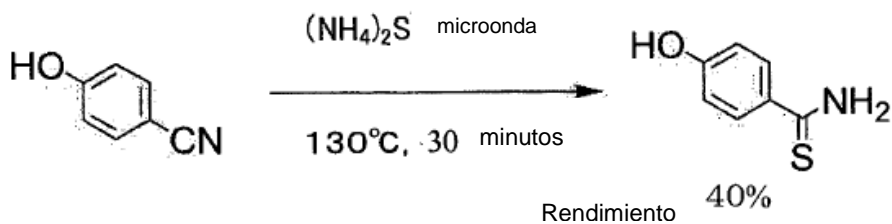


45 Además, el Documento de patente 3 describe un procedimiento de hacer reaccionar sulfuro de hidrógeno junto con hidrogenosulfuro de sodio en agua bajo presión como se representa por la siguiente fórmula (A-3). Sin embargo, el sulfuro de hidrógeno es un peligro para la seguridad debido a que es un gas altamente tóxico. Además, este procedimiento carece de versatilidad debido a que requiere una instalación especial que permita reacciones bajo presión.



60 Además, por ejemplo, la bibliografía de no patente 1 desvela un procedimiento de hacer reaccionar sulfuro de amonio como se representa por la siguiente fórmula (A-4).

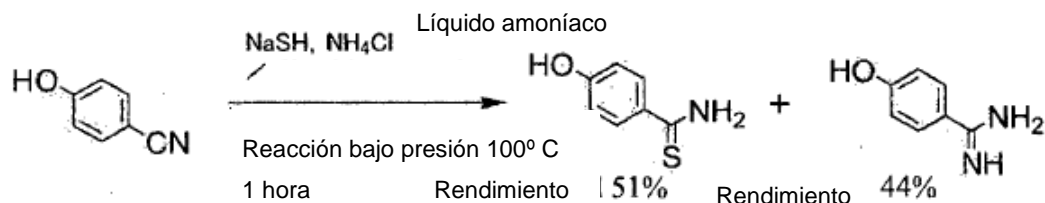
65



Formula (A-4)

15 Sin embargo, el sulfuro de amonio es caro y se usa microondas en la reacción, de manera que la producción puede realizarse solo a pequeña escala y el rendimiento es de tan solo el 40 %.

20 Además, la bibliografía de no patente 2 desvela un procedimiento de hacer reaccionar hidrogenosulfuro de sodio en amoniaco líquido a 100 °C bajo presión como se representa por la siguiente fórmula (A-5).



Formula (A-5)

30 Sin embargo, el rendimiento es de tan solo el 51 % y hay muchos subproductos.

35 Además, la bibliografía de no patente 3 desvela un procedimiento de producción de 4-metoxibenzotioamida haciendo reaccionar 4-metoxibenzonitrilo con hidrogenosulfuro de sodio en una disolución de *N,N*-dimetilformamida en presencia de cloruro de magnesio, como se representa por la siguiente fórmula (A-6). Sin embargo, no se ha informado de ejemplo de uso de 4-hidroxibenzonitrilo u otros 4-alcóxibenzonitrilos.

40 REFERENCIAS DE LAS TÉCNICAS ANTERIORES

Documento de patente

Documento de patente 1: Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar nº Hei 11-060552

45 Documento de patente 2: Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar nº 2002-53546

Documento de patente 3: Publicación internacional número WO 2005/012273

Bibliografía de no patente

50 Bibliografía de no patente 1: Mark C. Bagley y col., Synlett, 2004, 2615-2617

Bibliografía de no patente 2: Yuji Takigawa y Saburo Takizawa, Nippon Kagaku Kaishi, 1972, 766-770

Bibliografía de no patente 3: Akira Manaka y Masakazu Sato, Synthetic Communications, 35, 761-764, 2005

55 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Problema a ser resuelto por la invención

60 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento apropiado para producir con seguridad, económicamente y fácilmente con un alto rendimiento un derivado de benzotioamida sustituido en 4 que sea útil como producto intermedio en la producción de un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol que tiene una actividad inhibidora de xantina oxidasa y se usa como fármaco para gota o hiperuricemia como se desvela en la publicación internacional WO92/09279.

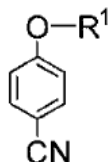
Medios para resolver el problema

65 Los inventores de la presente invención han conseguido un procedimiento apropiado para producir con más

seguridad, económicamente y fácilmente con un alto rendimiento un derivado de benzotioamida sustituido en 4 en comparación con los procedimientos convencionales mediante su amplia investigación con el anterior objetivo.

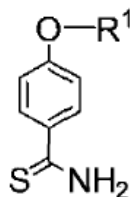
Por consiguiente, la presente invención se refiere a los siguientes procedimientos.

(1) Un procedimiento de producción que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de benzonitrilo sustituido en 4 representado por la fórmula (I)



Formula (I)

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, con hidrogenosulfuro de sodio en una disolución de un disolvente polar aprótico en presencia de cloruro de amonio para producir un derivado de benzotioamida sustituido en 4 representado por la fórmula (II) en la que R¹ representa el mismo significado que se define en la fórmula (I).



Formula (II)

(2) El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según la descripción (1), en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo isobutilo.

(3) El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según la descripción (1), en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.

(4) El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según la descripción (1), en el que R¹ es un grupo isobutilo.

(5) El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según cualquiera de las descripciones (1) a (4), en el que el disolvente polar aprótico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo y sulfolano.

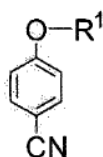
(6) El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según cualquiera de descripciones (1) a (4), en el que un disolvente polar aprótico es *N,N*-dimetilformamida.

#### EFFECTO VENTAJOSO DE LA INVENCION

Según la presente invención, un derivado de benzotioamida sustituido en 4 puede producirse con seguridad, económicamente y fácilmente con un alto rendimiento como producto intermedio en la producción de un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol que es útil como fármaco para gota o hiperuricemia.

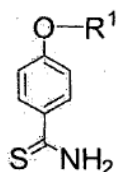
#### REALIZACIONES PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento de producción que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de benzonitrilo sustituido en 4 representado por la fórmula (I)



Formula (I)

en la que R¹ presenta un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, con hidrogenosulfuro de sodio en un disolvente polar aprótico en presencia de cloruro de amonio para producir un derivado de benzotioamida sustituido en 4 representado por la fórmula (II) en la que R¹ representa el mismo significado que se define en la fórmula (I).



Formula (II)

- 5
- 10 En el procedimiento de producción de la presente invención, R<sup>1</sup> en las fórmulas (I) o (II) anteriores significa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono. Un grupo de hidrocarburo alifático tal que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono. Por ejemplo, se presentan un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono(s) tal como grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, isohexilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo y similares; y un grupo alqueno que tiene 3 a 6 átomos de carbono tal como grupo 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo y similares. R<sup>1</sup> preferido es un átomo de hidrógeno, n-propilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 2-pentenilo y 2-metil-2-propenilo, y un átomo de hidrógeno o un grupo isobutilo es particularmente preferido.
- 15
- 20
- 25 En el procedimiento de producción de la presente invención, el hidrogenosulfuro de sodio se usa tanto en forma de anhídrido como hidrato, y preferentemente se usa un hidrato. La cantidad de hidrogenosulfuro de sodio se usa generalmente en un intervalo de 0,9 a 50 moles de veces la cantidad del derivado de benzonitrilo sustituido en 4 representado por la fórmula (I) anterior, preferentemente en un intervalo de 1 a 20 moles de veces la cantidad del mismo.
- 30 En el procedimiento de producción de la presente invención, el cloruro de amonio se usa junto con el hidrogenosulfuro de sodio. La cantidad de tal cloruro de amonio está en un intervalo de 0,1 a 5 moles de veces la cantidad de hidrogenosulfuro de sodio, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 2 moles de veces la cantidad del mismo.
- 35 En el procedimiento de producción de la presente invención, un disolvente polar aprótico que incluye *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, sulfóxido de dimetilo, sulfolano, triamida hexametilfosfórica y similares se usa solo o en combinación como un disolvente de reacción. Además, puede añadirse agua a los disolventes de reacción. Entre ellos, disolventes de reacción preferidos son *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo y sulfolano, y la *N,N*-dimetilformamida es particularmente preferida. La cantidad de un disolvente polar aprótico está en un intervalo de 2 a 50 veces en volumen de la cantidad del derivado de benzonitrilo sustituido en 4, preferentemente en un intervalo de 3 a 20 veces en volumen de la cantidad del mismo. En este caso, la relación de volumen del disolvente polar aprótico con respecto a agua está preferentemente en un intervalo de 1 : 0 a 1 : 1.
- 40
- 45 En el procedimiento de producción de la presente invención, la reacción se lleva a cabo a la temperatura entre 0 y 150 °C, y preferentemente entre 10 y 80 °C.
- 50 En el procedimiento de producción de la presente invención, la reacción se realiza en un intervalo entre 1 atmósfera (atm) (0,1 MPa) y 2 atm (0,2 MPa), y preferentemente, entre 1 atm (0,1 MPa) y 1,2 atm (0,12 MPa).
- 55 En el procedimiento de producción de la presente invención, la reacción se completa en un intervalo entre 10 minutos y 10 días aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del grupo sustituyente de benzonitrilo sustituido en 4, la cantidad de hidrogenosulfuro de sodio, la temperatura de reacción, la presión de reacción, y similares.
- 60 Generalmente, el 4-hidroxibenzonitrilo tiene una menor reactividad en comparación con el 4-alcóxibenzonitrilo. Por tanto, se requirieron condiciones de reacción intensas tales como alta temperatura, aplicación de presión, uso de ultrasonidos y similares para la reacción de tioamidación. Sin embargo, en el procedimiento de producción de la presente invención, incluso cuando se usa 4-hidroxibenzonitrilo de baja reactividad, la reacción puede realizarse a una temperatura ambiente y tiempo de reacción apropiado sin requisito de presión. Por tanto, el procedimiento de la presente invención puede realizarse bajo condiciones de reacción suaves.
- Además, según el procedimiento de producción de la presente invención, un derivado de benzotioamida sustituido en 4 deseado puede producirse con un alto rendimiento sin usar reactivos que requieran cuidado medioambiental especial para su eliminación, reactivos altamente tóxicos o similares, y sin aplicar alta presión.
- 65 En el procedimiento de producción de la presente invención, un derivado de benzotioamida sustituido en 4 deseado

puede obtenerse mediante la adición de agua o una disolución acuosa ácida tal como ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico diluido, seguido de la separación de un sólido precipitado tanto por filtración, operación de extracción o similares como el pos-tratamiento de la reacción.

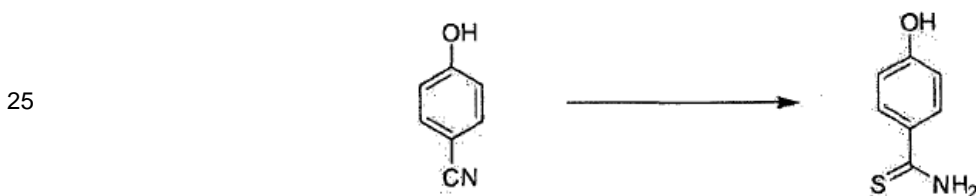
- 5 El derivado de benzotioamida sustituido en 4 representado por la fórmula (II) anterior obtenido mediante el procedimiento anterior puede convertirse en un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol que es útil como agente farmacéutico, por ejemplo, según el procedimiento desvelado en la publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar nº Hei 6-329647. En este procedimiento, un derivado de 2-(4-sustituido fenil)tiazol puede producirse con un alto rendimiento haciendo reaccionar el derivado de benzotioamida sustituido en 4 (II) obtenido mediante el procedimiento de la presente invención con acetato-2-haluro de acilo. En esta reacción, el derivado de benzotioamida sustituido en 4 se usa sin ningún aislamiento o purificación.

#### EJEMPLOS

- 15 La presente invención se explicará específicamente por los siguientes ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado en ningún sentido por aquellos ejemplos.

##### Ejemplo 1

##### 20 Síntesis de 4-hidroxibenzotioamida



- 30 A una disolución de un hidrogenosulfuro de sodio hidratado (2,35 g), *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron 4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g) y cloruro de amonio (2,25 g) mientras se agitaba. Después de agitar la mezcla a 40 °C durante 22 horas se añadió ácido clorhídrico 2 N (9,5 ml), seguido de la adición de agua (2,0 ml) a la mezcla. Se filtró un sólido formado bajo enfriamiento con hielo y agitación y luego se secó proporcionando 4-hidroxibenzotioamida (1,21 g) (rendimiento 94 %).

##### 35 Ejemplo 2

##### Síntesis de 4-hidroxibenzotioamida

- 40 A una disolución de un hidrogenosulfuro de sodio hidratado (2,35 g) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadieron 4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g) y cloruro de amonio (2,25 g) mientras se agitaba. Después de agitar la mezcla a 40 °C durante 22 horas se añadió ácido clorhídrico 2 N (7,5 ml), seguido de la adición de agua (4,5 ml) a la mezcla. Se filtró un sólido formado bajo enfriamiento con hielo y agitación y luego se secó proporcionando 4-hidroxibenzotioamida 1,21 g (rendimiento 94 %).

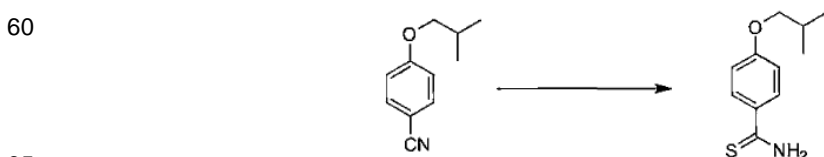
##### 45 Ejemplo 3

##### Síntesis de 4-hidroxibenzotioamida

- 50 A una disolución de un hidrogenosulfuro de sodio hidratado (4,71 g), agua (2,5 ml) y sulfóxido de dimetilo (10 ml) se añadieron 4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g) y cloruro de amonio (4,49 g) mientras se agitaba. Después de agitar la mezcla a 40 °C durante 13 horas, la mezcla se acidificó mediante la adición de agua y ácido clorhídrico. Se formó un sólido después de la acidificación y agitación adicional. El sólido resultante se filtró y luego se secó proporcionando un sólido que contenía principalmente 4-hidroxibenzotioamida (1,57 g).

##### 55 Ejemplo 4

##### Síntesis de 4-isobutoxibenzotioamida



- 65 A una disolución de 4-isobutoxibenzonitrilo (29,4 g) y *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadieron un

hidrogenosulfuro de sodio hidratado (47,06 g), agua (30 ml) y cloruro de amonio (44,9 g). Después de agitar la mezcla a 40 °C durante 4 horas se añadió agua (210 ml) a la mezcla. Se filtró el sólido resultante precipitado bajo enfriamiento con hielo y agitación y luego se secó proporcionando 4-isobutoxibenzotioamida (34,14 g) (rendimiento 97 %).

5

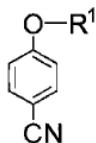
#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Según la presente invención, un derivado de benzotioamida sustituido en 4, que es útil como producto intermedio para producir un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol útil como fármaco para gota o hiperuricemia, puede producirse con seguridad, económicamente y fácilmente con un alto rendimiento usando reactivos seguros y baratos.

10

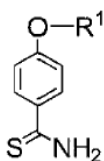
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de benzonitrilo sustituido en 4 representado por la fórmula (I),



Formula (I)

en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, con hidrogenosulfuro de sodio en un disolvente polar aprótico en presencia de cloruro de amonio para producir un derivado de benzotioamida sustituido en 4 representado por la fórmula (II) en la que R¹ representa el mismo significado que se define en la fórmula (I).



Formula (II)

2. El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo isobutilo.

3. El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.

4. El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo isobutilo.

5. El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente polar aprótico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo y sulfolano.

6. El procedimiento de producción de un derivado de benzotioamida sustituido en 4 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente polar aprótico es *N,N*-dimetilformamida.