(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 544 977**

(51) Int. Cl.:

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)
C07C 51/377	(2006.01)
C07C 51/347	(2006.01)
C07C 205/60	(2006.01)
C07D 277/46	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005** **E 10010897 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2269975**

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

(30) Prioridad:

23.08.2004 JP 2004242759

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2015

(73) Titular/es:

ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
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/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 544 977 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

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. También se desvela un método para producir un derivado aminotiazol mediante el método de desmetilación.

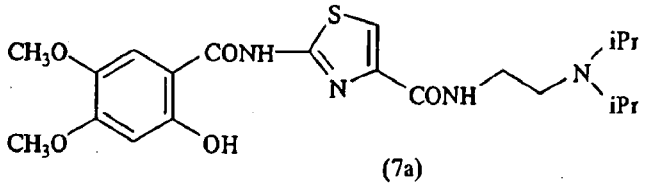
Técnica Antecedente

Nishioka H. y col., Synthesis (2) pág. 243-246 (2000) desvelan la desalquilación de ácido 2-alcoxibenzoico y sus derivados amida con aminas alifáticas.

MAUGH T y col., desvelan en J. Am. Chem Soc. , vol. 93, Nº 13, (1971), págs. 3237-3248 la función de una catálisis bifuncional intramolecular de hidrólisis de éster en agua.

PEARL I. A. y col. desvelan en J. Am. Chem. Soc. Vol. 71, Nº 3, (1949), págs. 1066-1068 reacciones de vainillina y sus compuestos derivados, algunos nuevos ésteres de ácido vanílico y ácidos relacionados.

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



(7a)

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

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 desmetoxilación 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.

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.

[Documento de patente 1]: WO96/36619
[Documento de patente 2]: WO98/58918
[Documento de patente 3]: Publicación de patente Japonesa abierta a inspección pública Nº 2000-239224

Descripción de la Invención

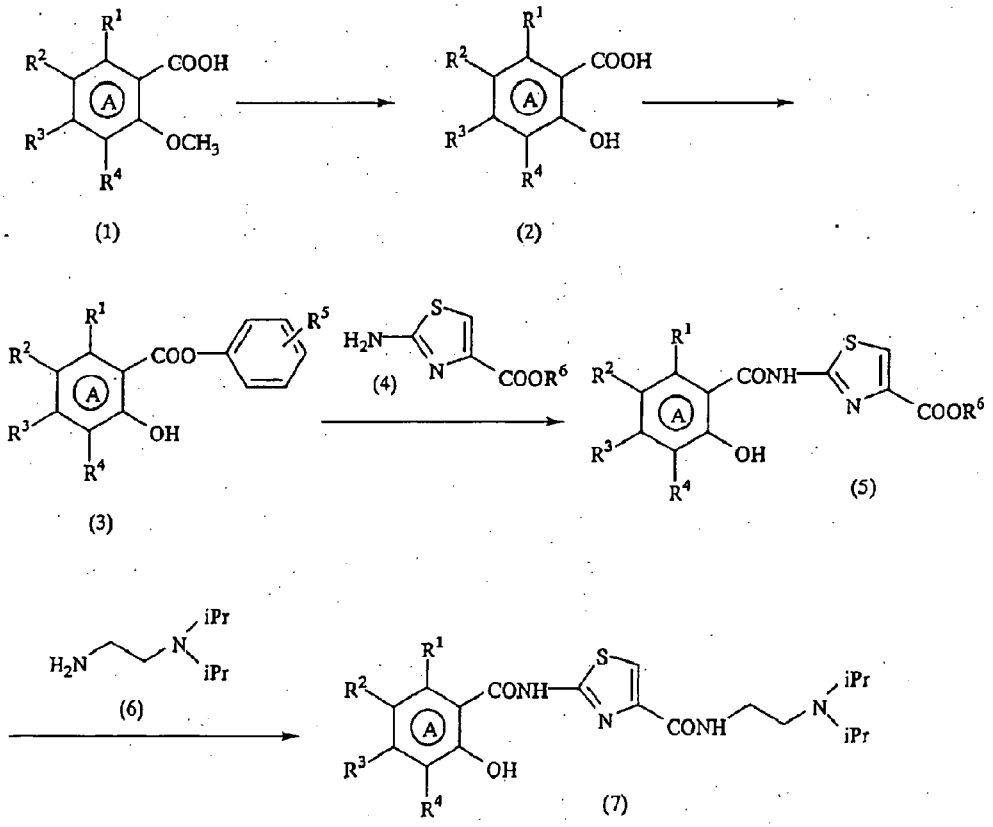
Problemas a Resolver por la Invención

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.

Medios para Resolver los Problemas

La presente invención proporciona métodos de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2. 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 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.



(en la que el 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}; 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}; R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro como un grupo aceptor de electrones; y R^6 representa un grupo alquilo).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de producción de un compuesto de fórmula (2), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en BF_3, $TiCl_4$ y $AlCl_3$ en disolventes estéricos, cetónicos o amídicos como se define por la reivindicación 1.

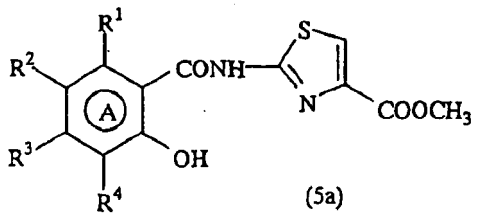
La presente invención también proporciona un método de producción de un compuesto de fórmula (3), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un derivado de fenol o un derivado de fosfito de trifenilo como se define adicionalmente por la reivindicación 2.

Además, se desvela un método de producción de un compuesto de fórmula (5), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4) en calentamiento a 150 ºC o superior, o en presencia de un éster de ácido bórico.

Además, se desvela un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (7), que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (5) con N,N-diisopropiletilendiamina en presencia de tolueno.

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.

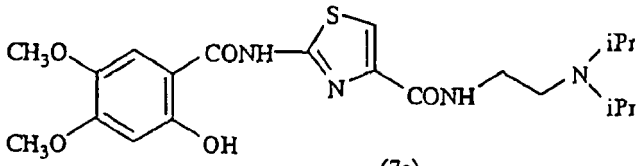
Además, de los compuestos representados por la fórmula (5), un compuesto en el que R^6 es un grupo metilo, representado por la fórmula (5a):



(5a)

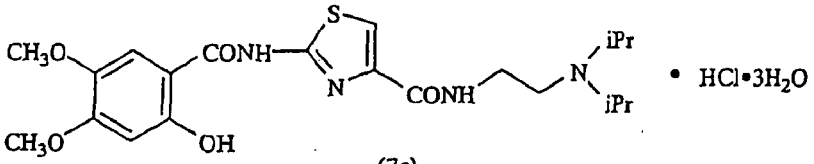
(en el que el anillo A y R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que se han definido anteriormente) es un nuevo compuesto, y el compuesto también es útil como un intermedio.

También se ha descubierto que el compuesto representado por la fórmula (7a):



(7a)

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):



(7c)

de forma estable y eficaz.

Efecto de la Invención

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

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 metoxi. De acuerdo con la presente invención, incluso cuando de uno a tres de cada uno de R^2, R^3 y R^4 es un grupo metoxi, únicamente el grupo metoxi en la posición 2 con relación al grupo carboxilo se desmetila selectivamente.

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 metoxi; y el resto de cada uno de R^2 a R^4 es un grupo metoxi, 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 metoxi, 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 metoxi.

El grupo aceptor de electrones es 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 específicos, 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 como se define adicionalmente en la reivindicación 1.

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 $AlCl_3$-$6H_2O$. 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 equilibro 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. El disolvente estérico se selecciona entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; se prefiere acetato de etilo. El disolvente cetónico se selecciona entre acetona, 2-butanona, ciclohexanona y ciclopentanona. El disolvente amídico se selecciona entre dimetilformamida y dimetilacetamida; se prefiere dimetilformamida.

La reacción se realiza preferiblemente de 50 a 150 ºC durante 0,5 a 5 horas, particularmente de 60 a 80 ºC 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 en presencia de cloruro de tionilo u oxicloruro de fósforo. Cuando se usa el derivado de fosfito de trifenilo como un agente de fenilación, la reacción se realiza en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o similares. El derivado de fenol se selecciona entre fenol y para-nitrofenol. El derivado de fosfito de trifenilo se selecciona entre fosfito de trifenilo y fosfito de tri-

para-nitrofenilo; se prefiere fosfito de trifenilo.

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

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

Cuando un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4) en calentamiento a 150 ºC o superior, el disolvente es preferiblemente tetralina, xileno, dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. Una temperatura de reacción de menos de 150 ºC prolonga el tiempo de reacción. La temperatura de reacción preferida es 150 ºC o superior, particularmente de 150 a 180 ºC. 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.

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 ºC, y termina en 1 a 5 horas en estas condiciones.

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

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 ºC durante 1 a 24 horas, particularmente de 90 a 120 ºC durante 5 a 10 horas.

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 recristaliza 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 temperatura, manejo a temperatura ambiente y formulación, y útil como material de prima farmacéutica.

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.

Ejemplo 1

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

(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 $BF_3 \cdot Et_2O$ a 25 ºC seguido de agitación con calor a 40 ºC durante 3 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, a la que después se le añadieron gota a gota 10 ml de agua a 10 ºC 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 ºC para proporcionar 1,7 g de ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico (2a) con un rendimiento del 91%. ^{1}H 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).
(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 ºC en refrigeración con hielo. El líquido de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 5 horas. Este líquido de reacción se enfrió, a la que después se le añadieron gota a gota 4,9 g de ácido clorhídrico al 35% a 24 ºC antes de añadir 30 ml de agua seguido de agitación con calor a 55 ºC 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 ºC seguido de agitación con calor a 60 ºC durante una hora. Al líquido 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 ºC 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 $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ y 2,06 g de NaBr en una corriente de argón, que después se agitó con calor a 100 ºC durante 5 horas. El líquido 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 ºC 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 ºC 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 ºC antes de añadir 10,0 g del compuesto (1a) seguido de agitación con calor a 85 ºC durante 1,5 horas. El líquido 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 ºC 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 ºC 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 $BF_3 \cdot Et_2O$ en una corriente de argón, que después se agitó a 25 ºC durante 5 horas. Sin embargo, la reacción no continuó en estas condiciones. La reacción tampoco continuó en ninguna incluso en condiciones de 50 ºC durante 5 horas usando acetonitrilo como un disolvente. Por lo tanto, se descubrió que el uso de $BF_3 \cdot Et_2O$ 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 ºC. El líquido de reacción se agitó de 70 a 75 ºC 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. El líquido de reacción se agitó de 90 a 98 ºC 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 $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_4$ 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%.
^{1}H 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 $P(OPh)_3$, 1,5 g del compuesto (2a) y 40,3 μl de H_2SO_4 en una corriente de argón seguido del calentamiento del líquido de reacción a reflujo antes de agitar durante 2,5 horas. El líquido 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 (REFERENCIA)

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 ºC durante 3 horas. A la misma se le añadieron gota a gota 25 g de metanol a 70 ºC seguido de calentamiento a reflujo durante una hora. El líquido de reacción se dejó en reposo para que se enfriara antes de agitar a 30 ºC o menos durante una hora seguido de la recolección del cristal precipitado por filtración. El cristal se secó a presión reducida a 60 ºC 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.
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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), 1 1,77 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).
El secado a presión reducida se realizó adicionalmente a 100 ºC para proporcionar el compuesto del título (5a).
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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), 12,40 (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 ºC 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 ºC para proporcionar 620 mg del monometanolato del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 92%.

Ejemplo 4 (REFERENCIA)

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 ºC) durante 3 horas. El líquido 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. El líquido 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 ºC 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 ºC) o tetralina (175 ºC) 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.

Los resultados de (1) y (2) muestran que la reacción se realiza preferiblemente de 80 a 120 ºC, en presencia de $(PhO)_3B$.

Ejemplo Comparativo 3

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 ºC) 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 ºC para proporcionar 170 mg del mismo compuesto (5a) que el del Ejemplo 4 con un rendimiento del 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 ºC o superior.

Ejemplo 5

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

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 H_2SO_4 en una corriente de argón seguido de calentamiento del líquido de reacción a reflujo antes de agitar durante 2 horas. El líquido de reacción se dejó en reposo para que se enfriara, a la que después se le añadieron 5 ml de metanol a 40 ºC 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%.
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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 (REFERENCIA)

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 en calor a

130 ºC durante 12 horas. El líquido 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. El líquido de reacción resultante se dejó en reposo para que se enfriara seguido de la recolección del cristal precipitado por filtración a 30 ºC o menos antes del secado a presión reducida para proporcionar 180 mg del compuesto del título (5a) con un rendimiento del 80%.

Ejemplo 7 (REFERENCIA)

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 ºC en una corriente de argón seguido de agitación con calor a 100 ºC durante 5 horas. El líquido 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 ºC para realizar la operación de extracción. Esta operación se repitió una vez más. Después de retirar la capa acuosa, el tolueno se retiró por destilación 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 ºC para proporcionar 14,45 g del clorhidrato del compuesto (7a) con un rendimiento del 97%. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ): 1,32 (d, 6H, J = 6,4 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

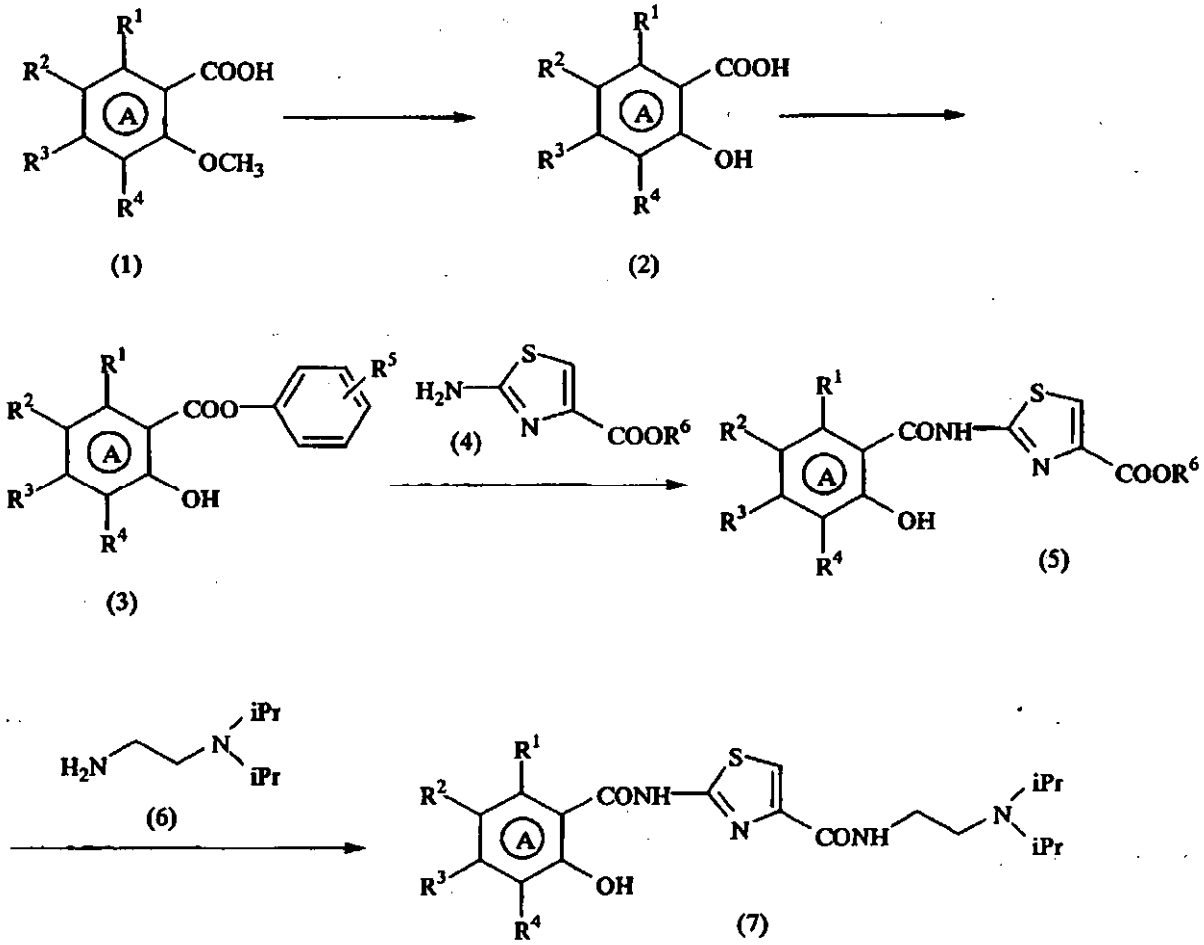
La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 5 excepto por el uso de xileno o tetralina como un disolvente. Como resultado, el uso de xileno o tetralina tiende a que el líquido de reacción se vuelva de color amarillo parduzco, aunque el uso de tolueno hace al líquido incoloro o amarillo pálido.

Ejemplo 8 (REFERENCIA)

Síntesis del compuesto (7)

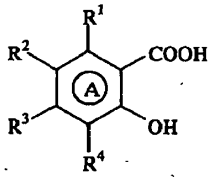
En 8 ml de 2-propanol acuoso al 20% se suspendieron 2,0 g del compuesto (7a), que después se agitó con calor para su completa disolución. La solución resultante se dejó en reposo para que se enfriara mientras continuó la agitación seguido de la recolección, por filtración, del cristal precipitado a una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

El cristal resultante ($HCl \cdot 3H_2O$) tenía una 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.


R1
R2
R3
R4
COOH
OCH3
A
(1)
OH
(2)
COO
R5
(3)
H2N
S
N
COOR6
(4)
CONH
(5)
iPr
(6)
(7)

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (2):



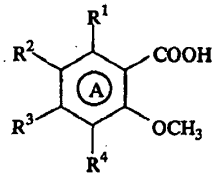
(2)

(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 representa cada uno 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 C1-6), que comprende

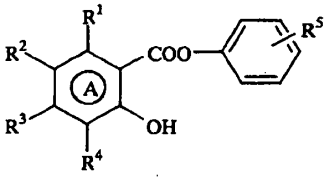
(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):



(1)

(en la que el anillo A y R^1, R^2, R^3 y R^4 son iguales que se han definido anteriormente) con un ácido de Lewis seleccionado entre $TiCl_4$, 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-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetilformamida, y dimetilacetamida; o
(b) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1), (en la que el anillo A es igual que se ha definido anteriormente, y 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) 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-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetilformamida, y dimetilacetamida, con la condición de que cuando el ácido de Lewis sea BF_3, coexistan un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino, o
(c) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1), (en la que el anillo A y R^1 son iguales que se han definido anteriormente; y R^2 , R^3 y R^4 son un grupo metoxi) 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-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetilformamida, y dimetilacetamida, con la condición de que cuando el ácido de Lewis sea BF_3, coexistan un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino.

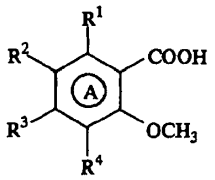
2. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (3):



(3)

(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}; al menos uno de R^2, R^3 y R^4 representa un grupo metoxi, y el resto representa cada uno 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 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro),
que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):



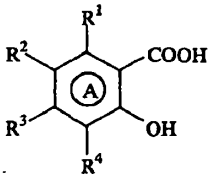
(1)

(en la que el anillo A y R^1, R^2, R^3 y R^4 son iguales que se han definido anteriormente) con un ácido de Lewis seleccionado entre $TiCl_4$, 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-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetilformamida, y dimetilacetamida; o

(b) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1), (en la que el anillo A es igual que se ha definido anteriormente, y 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) 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-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetilformamida, y dimetilacetamida, con la condición de que cuando el ácido de Lewis sea BF_3, coexistan un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino, o

(c) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1), (en la que el anillo A y R^1 son iguales que se han definido anteriormente; y R^2, R^3, y R^4 son un grupo metoxi) 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-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetilformamida, y dimetilacetamida, con la condición de que cuando el ácido de Lewis sea BF_3, coexistan un bromuro de metal alcalino o un yoduro de metal alcalino.

para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (2):



(2)

(en la que el anillo A y R^1, R^2, R^3 y R^4 son iguales que se han definido anteriormente), y después hacer reaccionar el compuesto resultante con un derivado de fenol seleccionado entre fenol y para-nitrofenol en presencia de cloruro de tionilo u oxicloruro de fósforo o un derivado de fosfito de trifenilo seleccionado entre fosfito de trifenilo y fosfito de tri-para-nitrofenilo en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico.

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.