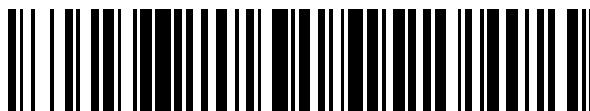


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 280**

51 Int. Cl.:

C07C 51/363 (2006.01)

C07C 51/367 (2006.01)

C07C 65/21 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2011 PCT/JP2011/078169**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12077673**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011 E 11847027 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2650277**

54 Título: **Método para la producción de ácido 2-bromo-4,5-dialcoxi benzoico**

30 Prioridad:

07.12.2010 JP 2010272668

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

23.08.2018

73 Titular/es:

**ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
10-11, Nihonbashi Kobuna-cho Chuo-ku
Tokyo 103-8351, JP**

72 Inventor/es:

NAKAO, RYU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 679 280 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 la producción de ácido 2-bromo-4,5-dialcoxi benzoico

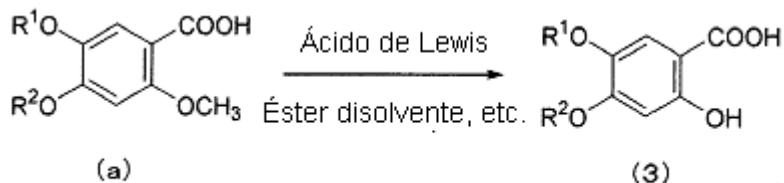
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un ácido 2-bromo-4,5-dialcoxi benzoico que es útil como intermedio de síntesis para productos farmacéuticos, etc.

10 **Técnica anterior**

El ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico (3) se conoce como una materia prima o producto intermedio de síntesis de varios productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas. En un método conocido para producir ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico (3), como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

15



(en donde cada uno de R¹ y R² representa un grupo alquilo inferior), el grupo metoxi en la posición 2 del ácido 2,4,5-trialcoxi benzoico (a) se desmetila selectivamente haciendo que el ácido reaccione con un ácido de Lewis en un éster, cetona o amida disolvente (Documento relacionado con patentes 1).

20

Documentos de la técnica anterior**Documentos relacionados con patentes**

25 Documento relacionado con patentes 1: WO2006/022252
Documento relacionado con patentes 2: JP-A-2003-252826

Compendio de la invención30 **Problemas a resolver por la invención**

35 Sin embargo, el método mencionado anteriormente implica un problema ya que la producción de ácido 2,4,5-trialcoxi benzoico, que sirve como materia prima, requiere un procedimiento complejo, lo que da como resultado un aumento de los costes. Además, el método requiere el empleo de un reactivo que contiene metal (p. ej., tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio) en una cantidad estequiométrica o más. Dado que semejante reactivo que contiene metal muestra una baja resistencia al agua, el método se debe llevar a cabo en un sistema no acuoso; es decir, el método requiere un control cuidadoso del sistema de reacción. El método también implica un problema ya que se debe utilizar un disolvente orgánico en una gran cantidad.

40 En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir eficazmente un ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico a partir de una materia prima económica.

Medios para resolver los problemas

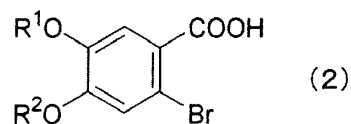
45 Con el fin de lograr el objetivo mencionado anteriormente, el autor de la presente invención se ha centrado en un ácido 3,4-dialcoxi benzoico que sirve como materia prima económica, y ha llevado a cabo estudios sobre medios para introducir selectivamente un grupo hidroxilo en la posición 6 del compuesto. Específicamente, el autor de la presente invención ha llevado a cabo estudios sobre un método que incluye la halogenación de la posición 6 de un ácido 3,4-dialcoxi benzoico que sirve como una materia prima económica, y la hidrólisis del compuesto halogenado.

50 En un método conocido, la reacción de halogenación de la posición 6 de un ácido 3,4-dialcoxi benzoico se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo halogenado, un éter, un ácido carboxílico o un éster (Documento relacionado con patentes 2). Sin embargo, en el caso de este método, la halogenación también tiene lugar en una posición diferente a la posición 6 del ácido benzoico, y los subproductos resultantes son difíciles de eliminar, dando como resultado un rendimiento poco satisfactorio (aproximadamente 78%). Por lo tanto, el autor de

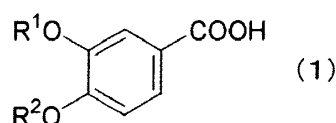
55 la presente invención ha llevado a cabo más estudios, y como resultado ha encontrado que, de manera bastante inesperada, cuando esta reacción de halogenación se lleva a cabo mediante el uso de bromo en ácido clorhídrico concentrado, se logra una bromación altamente selectiva en la posición 6 de un ácido 3,4-dialcoxi benzoico con un

elevado rendimiento. El autor de la presente invención también ha encontrado que cuando el ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico resultante se hidroliza en presencia de un compuesto de cobre y un compuesto de amina, se produce un ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico de alta pureza con un alto rendimiento. La presente invención se ha completado basándose en estos hallazgos.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para producir un ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico representado por la siguiente fórmula (2):

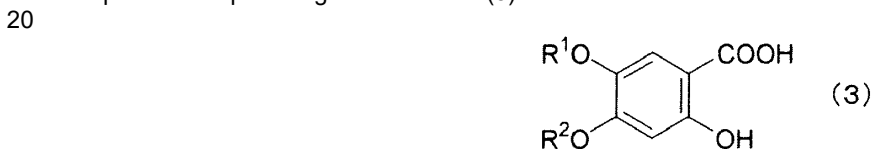


10 (en donde cada uno de R¹ y R² representa un grupo alquilo inferior), comprendiendo el método hacer que un ácido 3,4-dialcoxibenzoico representado por la siguiente fórmula (1):



15 (en donde R¹ y R² tienen los mismos significados definidos anteriormente) reaccione con bromo en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 10 a 45°C.

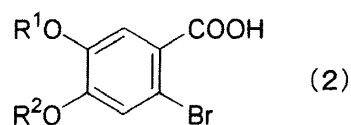
La presente invención también proporciona un método para producir un ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico representado por la siguiente fórmula (3):



25 (en donde R¹ y R² tienen los mismos significados definidos anteriormente), comprendiendo el método hacer que un ácido 3,4-dialcoxibenzoico representado por la siguiente fórmula (1):



30 (en donde R¹ y R² tienen los mismos significados definidos anteriormente) reaccione con bromo en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 10 a 45°C; e hidrolizar el ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico resultante representado por la siguiente fórmula (2):



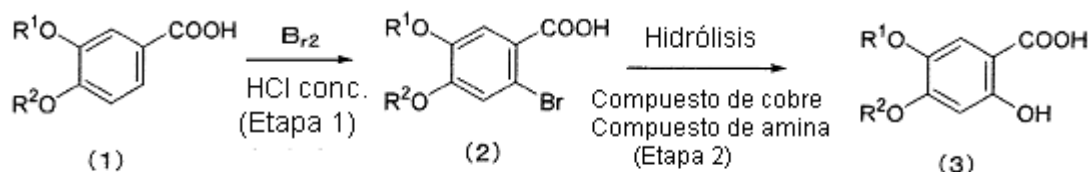
35 (en donde R¹ y R² tienen los mismos significados definidos anteriormente) en presencia de un compuesto de cobre y un compuesto de amina.

Efectos de la invención

40 De acuerdo con el método de la presente invención, se produce ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico de alta pureza, en condiciones de reacción industrialmente ventajosas, a partir de ácido 3,4-dimetoxibenzoico, que es una materia prima económica, con alto rendimiento, y también se produce ácido 4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoico de alta pureza de una manera industrialmente ventajosa.

Modos de llevar a cabo la invención

45 El método de la presente invención se representa mediante el siguiente esquema de reacción:



(en donde R¹ y R² tienen los mismos significados definidos anteriormente).

[Etapa 1]

5 En la etapa 1, se hace reaccionar un ácido 3,4-dialcoxibenzoico representado por la fórmula (1) (en lo sucesivo, el ácido se denominará "compuesto (1)") con bromo en ácido clorhídrico concentrado, para producir de este modo un ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico representado por la fórmula (2) (en lo sucesivo, el ácido puede denominarse "compuesto (2)").

10 En las fórmulas (1) a (3), cada uno de R¹ y R² representa un grupo alquilo inferior. Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen grupos alquilo C1 a C6 lineales o ramificados. Los ejemplos específicos del grupo alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. Particularmente preferiblemente, tanto R¹ como R² son un grupo metilo.

15 El compuesto (1), que sirve como materia prima, se encuentra fácilmente disponible. Particularmente, el ácido 3,4-dimetoxibenzoico, en el que tanto R¹ como R² son un grupo metilo, está disponible a bajo coste.

20 En la presente invención, la reacción correspondiente a la etapa 1 se lleva a cabo en ácido clorhídrico concentrado. Actualmente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo (véase el Documento relacionado con patentes 2), y no se conoce que la reacción se pueda llevar a cabo en un disolvente inorgánico tal como ácido clorhídrico concentrado. El contenido de cloruro de hidrógeno del ácido clorhídrico concentrado empleado es preferiblemente 30% o más, más preferiblemente 33% o más, incluso más preferiblemente de 33 a 40%.

25 La cantidad de bromo empleada es preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes, más preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes, particularmente preferiblemente de 1,0 a 1,1 equivalentes, con respecto al compuesto (1). Esta reacción transcurre de forma suficiente incluso cuando la cantidad de bromo empleada es tan pequeña como de 1,0 a 1,1 equivalentes, y produce pequeñas cantidades de subproductos.

30 La temperatura de reacción es preferiblemente de 10 a 45°C, particularmente preferiblemente de 10 a 35°C. La reacción mencionada anteriormente se desarrolla a semejante temperatura (es decir, temperatura ambiente) sin requerir la aplicación de ninguna energía.

35 El tiempo de reacción, que puede variar con la escala de reacción, etc., es de 2 a 10 horas o de 4 a 8 horas. Cuando el tiempo de reacción cae dentro de tal intervalo, se obtienen resultados satisfactorios.

40 La reacción mencionada anteriormente produce selectivamente un ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico de alta pureza. De acuerdo con esta reacción, la bromación de la posición 6 se produce de una manera altamente selectiva. Por lo tanto, se producen pequeñas cantidades de subproductos y se produce un producto de interés de alta pureza con un alto rendimiento.

[Etapa 2]

45 En la etapa 2, el compuesto (2) se hidroliza en presencia de un compuesto de cobre y un compuesto de amina, para producir de este modo un ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico representado por la fórmula (3) (en lo sucesivo, el ácido se puede denominar "compuesto (3)").

50 Los ejemplos del compuesto de cobre empleado incluyen sulfato de cobre, cloruro cuproso, cloruro cúprico, bromuro cuproso, bromuro cúprico, óxido cuproso, óxido cúprico, acetato de cobre y polvo de cobre. De estos, el sulfato de cobre es particularmente preferido. Los ejemplos del compuesto de amina incluyen aminas secundarias, aminas terciarias y aminas aromáticas. Los ejemplos específicos del compuesto de amina incluyen piridina, dialquilamina, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina y trialkilamina. De estos compuestos de amina, se prefiere particularmente la piridina.

55 La cantidad del compuesto de cobre empleado es preferiblemente de 0,01 a 1,0 equivalentes, particularmente preferiblemente de 0,05 a 0,1 equivalentes, con respecto al compuesto (2). La cantidad de compuesto de amina

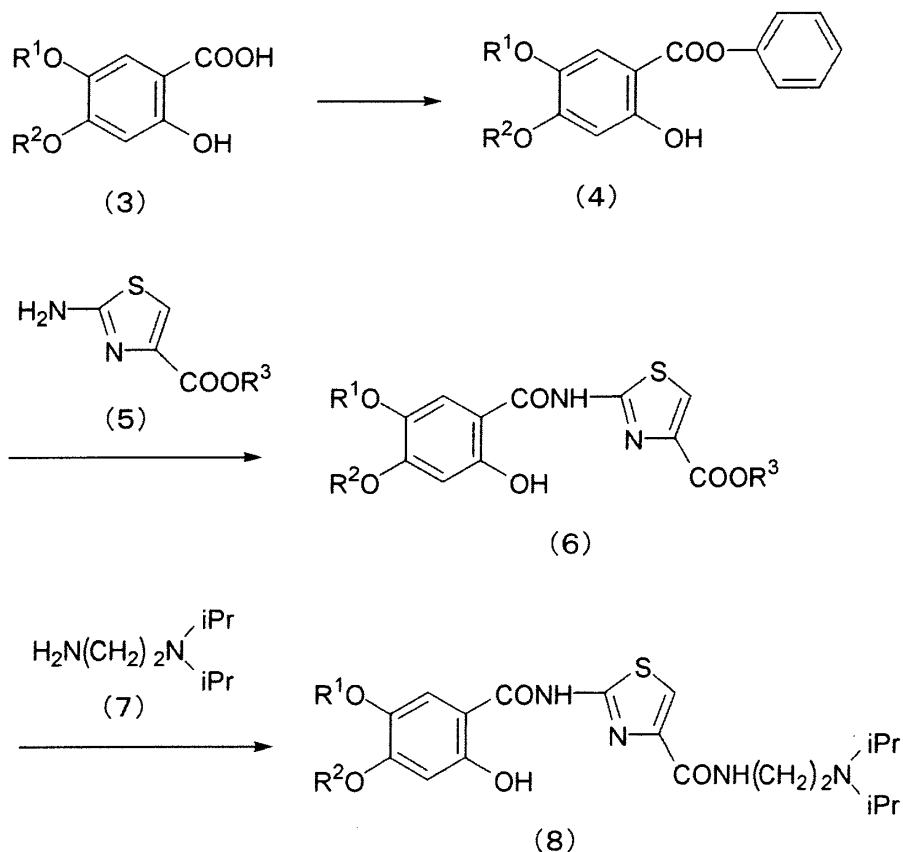
empleado es preferiblemente de 0,1 a 5,0 equivalentes, particularmente preferiblemente de 0,5 a 1 equivalente, con respecto al compuesto (2).

5 La reacción de hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un álcali. Los ejemplos del álcali empleado incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La cantidad en moles del álcali empleado es preferiblemente de 1,0 a 3,0 veces, particularmente preferiblemente de 1,25 a 1,5 veces, la del compuesto (2).

10 La reacción de hidrólisis se lleva a cabo en una solución acuosa preferiblemente entre 50 y 100°C, de manera particularmente preferible entre 90 y 100°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 8 horas, particularmente preferiblemente de 1 a 3 horas.

15 Una vez completada la reacción, se puede purificar un producto de interés mediante una técnica común tal como lavado, recristalización o cualquier técnica de cromatografía.

20 De acuerdo con el método de la presente invención, se produce un ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico de alta pureza (compuesto (3)) a partir de una materia prima económica a través de un procedimiento simple con alto rendimiento. Por ejemplo, a través del método descrito en el documento WO2006/022252, se puede formar el compuesto (3) para proporcionar el compuesto (8), que es útil como un fármaco tal como un agente mejorador de enteroquinesis.



25 (En el esquema mencionado anteriormente, R^3 representa un grupo alquilo inferior, y R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente).

30 Específicamente, el compuesto (3) se hace reaccionar con fenol o fosfito de trifenilo, para producir de ese modo el compuesto (4); el compuesto (4) se hace reaccionar con el compuesto (5), para producir de este modo el compuesto (6); y el compuesto (6) se hace reaccionar con el compuesto (7), para producir de ese modo el compuesto (8) o una sal del mismo. En este caso, R^3 es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C6.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con más detalle a modo de ejemplos, que no deben interpretarse

como limitantes de la invención.

Ejemplo 1

5 (Compuesto (1) → Compuesto (2))

Se suspendió ácido 3,4-dimetoxibenzoico (25,0 g) en ácido clorhídrico concentrado (35%) (500 ml), y se añadió bromo (23,0 g, 1,05 equivalentes) gota a gota a la suspensión resultante a 25°C. Posteriormente, la mezcla resultante se agitó durante siete horas. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante una hora. Después de eso, los cristales precipitados se filtraron, y después se secaron a presión reducida, para producir de ese modo cristales brutos de ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (34,47 g) (rendimiento: 96,2%).
 10 RMN-H¹ (DMSO-d₆, δ): 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 13,08 (s ancho, 1H).

La misma reacción descrita anteriormente se llevó a cabo en diferentes condiciones de reacción (es decir, se variaron la cantidad de bromo, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción). La Tabla 1 muestra la relación entre las condiciones de reacción y el rendimiento. En la Tabla 1, "A" representa ácido 3-bromo-4,5-dimetoxibenzoico; "B" ácido 3,4-dimetoxibenzoico; "C" 1,2-dibromo-4,5-dimetoxibenceno; "E" ácido 2,3-dibromo-4,5-dimetoxibenzoico; y "F" ácido 2,6-dibromo-4,5-dimetoxibenzoico.

20 [Tabla 1]

(eq)		(hora)	(%)			Compuesto (2)		
Cantidad de bromo	Temperatura	Hora	A	B	C	Rendimiento (%)	E	F
2,0	Temperatura ambiente	3	1,8	0,6	1,3	85,5	4,3	6,5
1,1	Temperatura ambiente	7	1,8	1,4	3,2	90,3	2,0	1,3
1,05	Temperatura ambiente	7	0,8	1,0	1,9	92,5	2,3	1,4
1,05	20 a 30°C	5	-	1,4	-	92,1	-	-
1,05	40 a 45°C	5	-	4,6	-	82,6	-	-

Como se desprende de la Tabla 1, cuando se hace que el compuesto (1) reaccione con bromo en ácido clorhídrico concentrado, se produce compuesto (2) de alta pureza con alto rendimiento bajo condiciones de reacción suaves. Como también se desprende de la Tabla 1, cuando la cantidad de bromo empleada es de 1,0 a 1,1 equivalentes, se obtienen resultados satisfactorios.

De acuerdo con el Ejemplo del Documento relacionado con patentes 2, se añade bromo (1,8 equivalentes) al compuesto (1) en acetato de etilo, y la reacción se deja proceder a 65°C durante siete horas, para producir de este modo el compuesto (2) con un rendimiento de 78%. Estos datos indican que el método de la presente invención es más ventajoso industrialmente que el método descrito en el Documento relacionado con patentes 2.

Para la evaluación del efecto de la concentración de ácido clorhídrico concentrado, se llevó a cabo la reacción antes mencionada en las siguientes condiciones (cantidad de bromo: 1,1 equivalentes, temperatura de reacción: de 20 a 30°C y tiempo de reacción: tres horas), mientras que la concentración del ácido clorhídrico concentrado empleado se varió. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Producto	(Rendimiento %)					
	Concentración concentrada de ácido clorhídrico					
	30%	31%	32%	33%	34%	35%
A	1,13	1,24	1,37	1,25	1,09	1,05
B	8,65	4,6	4,17	4,04	2,16	0,47
C	10,83	6,12	4,4	3,13	2,79	1,84
Compuesto (2)	75,55	82,37	85,39	89,14	91,11	95,64
E	1,77	2,47	1,78	1,16	1,19	0,75
F	2,07	3,22	2,89	1,28	1,66	0,25

Como se desprende de la Tabla 2, cuanto mayor es la concentración de ácido clorhídrico concentrado, mayor es el rendimiento del compuesto (2). Incluso en el caso en el que se emplea ácido clorhídrico concentrado al 30%, cuando el tiempo de reacción se prolonga, el rendimiento del compuesto (2) aumenta aún más. Estos datos indican que la concentración de ácido clorhídrico concentrado es preferiblemente 33% o más.

5

Ejemplo 2

(Compuesto (2) → Compuesto (3))

10 Se añadió agua (80 ml) a los cristales brutos de ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico producido en el Ejemplo 1 (20,0 g) y carbonato de sodio (10,1 g). La mezcla resultante se agitó con calentamiento a 80°C, y se añadió a la mezcla una solución de sulfato de cobre preparada a partir de sulfato de cobre pentahidratado (1,91 g), agua (20 ml) y piridina (3,1 ml). La mezcla resultante se calentó adicionalmente y se agitó de 90 a 100°C durante una hora. La mezcla se enfrió a 50°C, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (16,0 g) gota a gota a la misma. Después de enfriar la mezcla, los cristales precipitados se filtraron, y después se secaron a presión reducida, para producir de ese modo cristales brutos de ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico (15,08 g) (rendimiento: 99,3%).
 15 RMN-H¹ (DMSO-d₆, δ): 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 11,22 (s ancho, 1H), 13,58 (s ancho, 1H).

20 Se repitió la reacción del Ejemplo 2, excepto que el sulfato de cobre se reemplazó por el mismo equivalente de un compuesto de cobre. Se emplearon las mismas condiciones de reacción que se describieron anteriormente, excepto que la cantidad de piridina empleada se cambió a 5 equivalentes. La Tabla 3 muestra los resultados en términos de rendimiento del compuesto (3).

25

[Tabla 3]

Catalizador de cobre	Rendimiento del compuesto (3)
Sulfato de cobre	96,80%
Cobre en polvo	92,20%
Bromuro cuproso	98,80%
Bromuro cúprico	93,40%
Cloruro cuproso	98,30%
Óxido cuproso	97,20%
Óxido cúprico	98,60%
Acetato de cobre	97,10%

Cuando se repitió la reacción del Ejemplo 2, excepto que la cantidad de piridina empleada se cambió a 0,1 equivalentes (0,62 ml), se produjo el compuesto (3) con un rendimiento de 83,4% (tiempo de reacción: ocho horas).

30 Cuando se repitió la reacción del Ejemplo 2, excepto que la cantidad de piridina empleada se cambió a 1,0 equivalentes (6,2 ml), se produjo el compuesto (3) con un rendimiento de 91,5% (tiempo de reacción: tres horas).

Ejemplo de referencia

35 (1) Se mezcló tolueno (1,5 g) con P(OPh)₃ (2,35 g), ácido 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoico (1,5 g) y H₂SO₄ (40,3 µL) bajo una corriente de argón, y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió metanol (5 g), seguido de agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua (2,5 g) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se filtraron, y después se secaron a presión reducida, para producir de este modo 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (2,0 g) con un rendimiento de 96%.

40 (2) Se suspendieron 2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoato de fenilo (5,0 g), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (3,75 g) y (PhO)₃B (5,49 g) en tolueno (25 g) bajo una corriente de argón, y la suspensión resultante se agitó calentando a 100°C durante tres horas. Se añadió metanol (25 g) gota a gota a la mezcla de reacción a 70°C, y después la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla se enfrió y se agitó a 30°C o menos durante una hora. Después de eso, los cristales precipitados se filtraron, y a continuación se secaron a 60°C a presión reducida, para producir de este modo solvato de monometanol de éster metílico de ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)-amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (6,49 g) con un rendimiento de 96%.
 45 Se encontró que el solvato de monometanol de éster metílico de ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico tenía una pureza de 99,78% según se determinó por medio de HPLC (es decir, una pureza muy elevada). RMN-H¹ (DMSO-d₆, δ): 3,19 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H),
 50

3,84 (s, 3H), 4,05-4,15 (s ancho, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 12,40 (s, 1H). Además, el secado se llevó a cabo a 100°C a presión reducida, para producir de este modo el éster metílico de ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

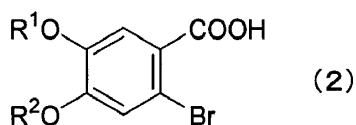
RMN- ^1H (DMSO- d_6 , δ): 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

(3) El éster metílico de ácido 2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (10,81 g) se suspendió en tolueno (30 ml), y se añadió gota a gota diisopropiletildiamina a 70°C bajo una corriente de argón. Después de eso, la mezcla resultante se agitó con calentamiento a 100°C durante cinco horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió, y se añadió una solución acuosa al 10% (p/p) de cloruro de sodio (20 ml) a la mezcla a 75°C, seguido de la operación de extracción. Esta operación se llevó a cabo una vez más. Después de la eliminación de la capa acuosa resultante, el tolueno se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se diluyó con 2-propanol-agua al 80% (v/v) (38 ml). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico al 35% (9,22 g) al residuo diluido, para precipitar así hidrocloreto de N-[2-(diisopropilamino)etil]-2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazolo-4-carboxamida. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con 2-propanol, y a continuación se secaron a 50°C a presión reducida, para producir de ese modo hidrocloreto de N-[2-(diisopropilamino)etil]-2-[(2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzoil)amino]-1,3-tiazolo-4-carboxamida (14,45 g) con un rendimiento de 97%.

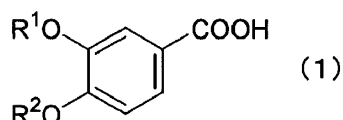
RMN- ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,32 (d, 6H, J = 6,4Hz), 1,35 (d, 6H, J = 6,4Hz), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 9,70 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 12,05-12,15 (s ancho, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico representado por la siguiente fórmula (2):



(en donde cada uno de R^1 y R^2 representa un grupo alquilo inferior), comprendiendo el método hacer que un ácido 3,4-dialcoxibenzoico representado por la siguiente fórmula (1):



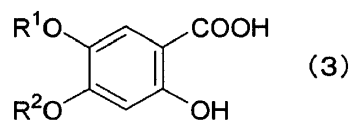
(en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente) reaccione con bromo en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 10 a 45°C.

15 2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido clorhídrico concentrado tiene un contenido de cloruro de hidrógeno de 33% o más.

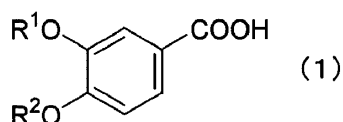
20 3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el bromo se emplea en una cantidad de 1,0 a 1,1 equivalentes.

4. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en las fórmulas (1) y (2), tanto R^1 como R^2 son un grupo metilo.

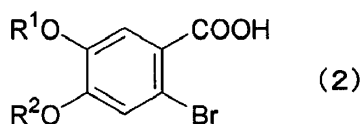
5. Un método para producir un ácido 4,5-dialcoxi-2-hidroxibenzoico representado por la siguiente fórmula (3):



(en donde cada uno de R^1 y R^2 representa un grupo alquilo inferior), comprendiendo el método hacer que un ácido 3,4-dialcoxibenzoico representado por la siguiente fórmula (1):



(en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente) reaccione con bromo en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 10 a 45°C; e hidrolizar el ácido 2-bromo-4,5-dialcoxibenzoico resultante representado por la siguiente fórmula (2):



(en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente) en presencia de un compuesto de cobre y un compuesto de amina.

40 6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de cobre se selecciona entre sulfato de cobre, cloruro cuproso, cloruro cúprico, bromuro cuproso, bromuro cúprico, óxido cuproso, óxido cúprico, acetato de cobre y polvo de cobre.

45 7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el compuesto de amina se selecciona

entre piridina, dialquilamina, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina y trialquilamina.

8. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en condiciones alcalinas.

5 9. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el ácido clorhídrico concentrado tiene un contenido de cloruro de hidrógeno de 30% o más.

10 10. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el bromo se emplea en una cantidad de 1,0 a 1,1 equivalentes.

11. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde, en las fórmulas (1), (2) y (3), tanto R¹ como R² son un grupo metilo.

15