

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 458**

51 Int. Cl.:
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2015 PCT/EP2015/061455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181097**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2015 E 15724637 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3148993**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de tiazol**

30 Prioridad:
28.05.2014 EP 14170156

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2019

73 Titular/es:
**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:
**HÖMBERGER, GÜNTER y
FORD, MARK JAMES**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 725 458 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 para la preparación de derivados de tiazol

La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento para la preparación de derivados de tiazol.

5 Los tiazoles son precursores valiosos de, por ejemplo, los principios activos fungicidas (J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.54(3), 395-402 (2011) o el documento WO 2013/098229) o fármacos como los inhibidores de HDAC contra el cáncer (documento WO 2008/006561).

Un procedimiento muy conocido para la síntesis de tales tiazoles es la llamada reacción de Hantzsh, en la que se hace reaccionar una tioamida con una alfa-halocetona.

10 Sin embargo, las halo-cetonas requeridas para esta síntesis son especies altamente reactivas que reaccionan también con cualquier otro nucleófilo. Por este motivo, las tioamidas que contienen una amina primaria o secundaria tienen que usarse en forma protegida (por ejemplo, como una amida o un carbamato: el grupo protector Boc documentos WO 2007/56170, WO 2010/001220) para lograr buenos rendimientos. Las etapas adicionales de protección y desprotección requeridos para esto no son deseables para una producción técnica.

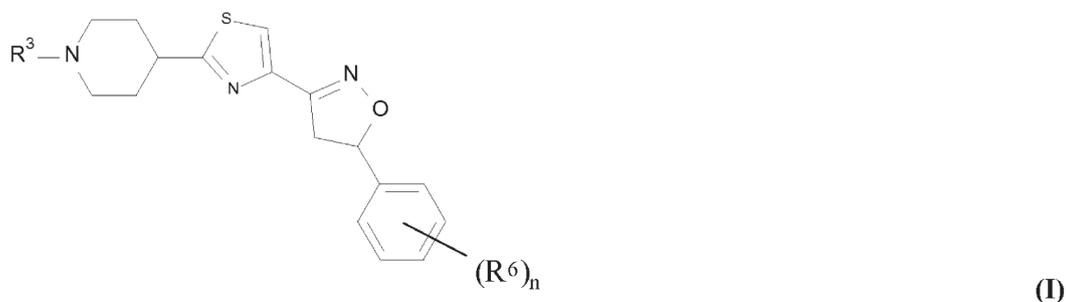
15 Se encuentra bien documentado que en donde una amina primaria o secundaria no están protegidas como una amida o un carbamato, y por lo tanto se encuentran disponibles para reaccionar, los rendimientos son reducidos, por ejemplo en los documentos WO 2004/58760 (44 %), WO 2010/93191 (21 %), WO 2013/4551 (42 %) o WO 2004/102459 (12 %). Este es el caso también si los materiales de partida de la reacción descrita a continuación se someten a la "clásica" síntesis de Hantzsch.

20 Además se sabe que una amina primaria o secundaria, como piperidina, puede alquilarse en el átomo de nitrógeno mediante la reacción con un compuesto de fórmula (III) (véase la página 3), por ejemplo en los documentos WO 2004/41793, WO 2006/126171 o US 2012/190689.

El documento US 2010/292275 también desvela un procedimiento para la preparación de tiazoles.

25 En vista del arte previo descrito con anterioridad, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento que por un lado no produzca las etapas de protección/desprotección adicionales y por el otro lado dé el producto deseado en alto rendimiento.

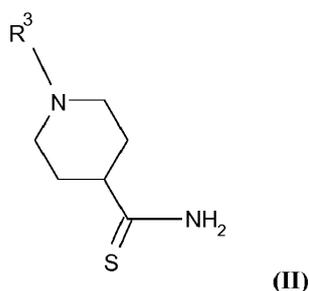
El objetivo descrito anteriormente se logró mediante un procedimiento para preparar tiazoles de la fórmula (I),



en la que

30 R³ es hidrógeno,
R⁶ es independientemente uno de otro halógeno o alquilsulfoniloxi C₁-C₄;
n es 0, 1, 2, 3

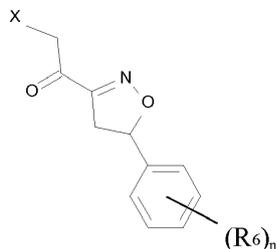
caracterizado porque los compuestos de fórmula (II),



en la que

R³ es como se ha definido anteriormente

se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula (III)



(III)

5 en la que

R⁶ es como se ha definido anteriormente;

X es halógeno;

en presencia de un ácido para formar los compuestos de fórmula (I).

10 Se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que los radicales en la fórmula (I), (II) y (III) se definen como sigue a continuación:

R³ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona independientemente el uno del otro entre cloro y metilsulfonilo;

n es 2;

X es bromo o cloro;

15 Se prefiere más un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que los radicales en la fórmula (I), (II) y (III) se definen como sigue a continuación:

R³ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona independientemente el uno del otro entre cloro y metilsulfonilo;

R⁴ es cloro, bromo, metilsulfonilo;

20 n es 2;

X es cloro.

De manera sorprendente, los tiazoles de la fórmula (I) pueden prepararse en las condiciones de la invención con buenos rendimientos y en alta pureza, lo cual significa que los procedimientos de acuerdo con la invención supera las desventajas mencionadas con anterioridad de los procedimientos de preparación descritos en el arte previo.

25 Definiciones generales

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden ser mono- o polisustituidos, en los que los sustituyentes en el caso de las polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se usaron los términos colectivos que son generalmente representativos de los siguientes sustituyentes:

30 **Halógeno:** flúor, cloro, bromo y yodo, y preferentemente flúor, cloro, bromo y más preferentemente cloro.

Alquilo: radicales hidrocarbilo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a) alquilo C₁-C₄, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo. Esta definición también aplica al alquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, alquilsulfonilo, alcoxi.

35 Los grupos **heteroarilo** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de manera diferente, son grupos hidrocarbilo aromáticos que tienen uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de arilo C₆₋₁₈ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo que tiene 5 a 18 átomos en el esqueleto, en el que los átomos de carbono se intercambian al menos una vez por heteroátomos. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-

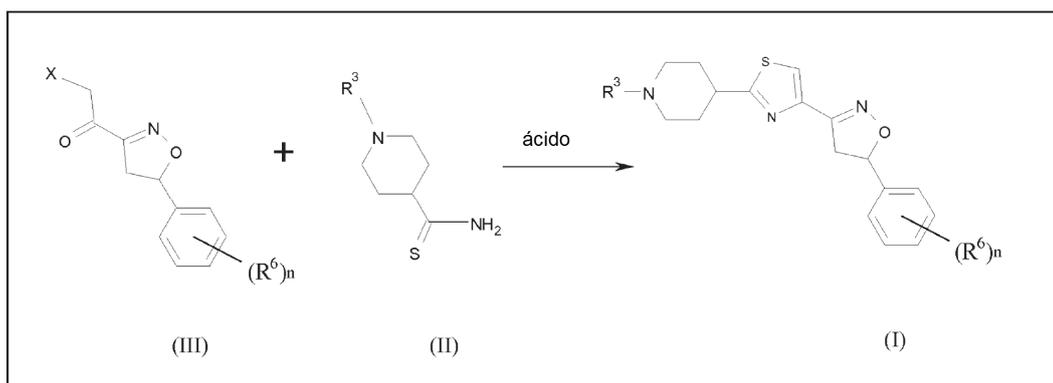
imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

- 5 Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquier forma isomérica diferente posible, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, y los isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Tanto los isómeros E como Z se desvelan y se reivindican, como los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y también las posibles formas tautoméricas.

Descripción del procedimiento

El procedimiento se ilustra en el Esquema 1:

- 10 Esquema 1:



Los compuestos de la fórmula (II) se hacen reaccionar, en presencia de un ácido con los compuestos de la fórmula (III) para producir los compuestos de la fórmula (I). El compuesto de fórmula (II) también puede usarse en la forma de una sal, por ejemplo, como el correspondiente clorhidrato.

- 15 Ejemplos de ácidos inorgánicos son los ácidos hidrohálicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las sales ácidas, tales como NaHSO_4 y KHSO_4 . Los ácidos orgánicos útiles incluyen, por ejemplo, ácido carbónico y ácidos alcanóicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico, y también ácido glicólico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácidos alquilsulfónicos, (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 20 átomos de carbono),
20 ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que llevan uno o dos grupos ácido sulfónico), ácidos aquilfosfónicos (ácidos fosfónicos que tienen radicales alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 20 átomos de carbono) o ácidos arilfosfónicos. Se prefieren el HCl, HBr o ácido acético, el más preferidos es el HCl.

- 25 Además, el procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse en presencia de un disolvente. Algunos ejemplos de disolventes son virtualmente todos los disolventes orgánicos inertes. Éstos preferentemente incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos, opcionalmente halogenados, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metil ciclohexano, éter de petróleo, bencina, ligroina, benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno y o-diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, *terc*-butil éter de metilo y éter dibutílico, dimetil éter de glicol y dimetil éter de diglicol, metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano y dioxano, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isopropil cetona y metil isobutil cetona, ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo propionitrilo y butironitrilo,
30 alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butano, *terc*-butanol, amidas, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona y también sulfoxido de dimetilo, tetrametilensulfona y hexametilfosforamida y DMPU. Los alcoholes preferidos son los alcanóles o acetonitrilo, los más preferidos son etanol o isopropanol.

La reacción se efectúa a temperaturas de -20°C a $+160^\circ\text{C}$, preferentemente a temperaturas de -5°C a $+150^\circ\text{C}$, más preferentemente a 20 hasta 100°C y a presión estándar.

El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, seleccionarse dentro de un intervalo comprendido entre algunos minutos y varias horas.

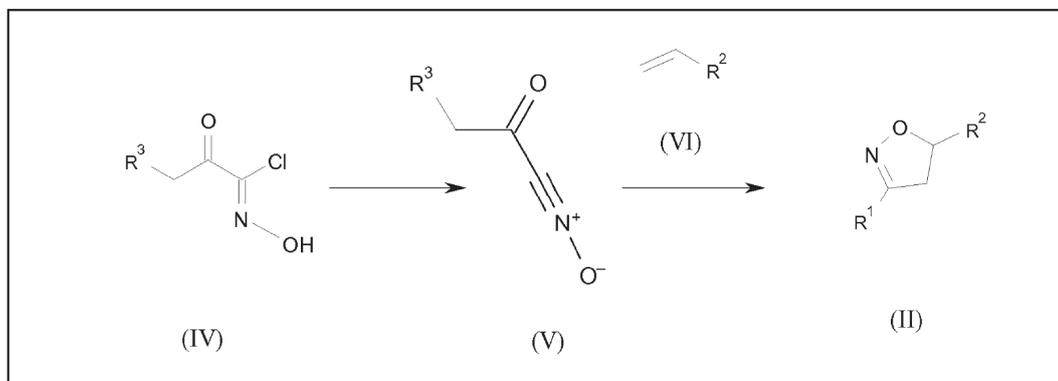
- 40 De acuerdo con la invención, se hacen reaccionar 1 a 5 moles del ácido con un mol del compuesto de fórmula (II).

Para el procedimiento de acuerdo con la invención, 1 a 2 moles, preferentemente 1 a 1,5 moles, más preferentemente 1 a 1,2 moles del compuesto de fórmula (II) se hacen reaccionar con 1 mol del compuesto de fórmula (III).

Alternativamente los compuestos de fórmula (II), en la que en el caso que R³ sea hidrógeno, pueden tratarse con un ácido para formar las correspondientes sales previo a la reacción con los compuestos de fórmula (III).

Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse como se describe en el Esquema 2.

Esquema 2



5

Los cloruros de hidroximino de la fórmula (IV), se hacen reaccionar por medio de una reacción de eliminación con los compuestos de fórmula (V) que se transforman in situ a compuestos de fórmula (II) después de la incorporación de (VI) en presencia de una base, un ácido y un disolvente en pH ácido.

Para la reacción de acuerdo con la invención es decisivo controlar el nivel de pH. La reacción se conduce en condiciones ácidas mediante la incorporación de un sistema tampón o mediante la incorporación de una base débil para capturar espontáneamente el HCl eliminado asegurando de esta manera que no ocurra desprotonación adicional de los compuestos de fórmula (VI), (V) o (II). Preferentemente, el nivel de pH está comprendido entre un pH 3 y un pH 5, más preferentemente está comprendido entre un pH 3,5 y un pH 4,5.

La base débil puede tomarse por ejemplo del grupo de carbonatos de hidrógeno, como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, o del grupo de hidrogenofosfatos, como (di)hidrógenofosfato de (di)sodio o (di)hidrógenofosfato de (di)potasio o del grupo de sales alcalinas de ácidos orgánicos, como acetato de sodio o benzoato de sodio. Se prefiere el hidrogenocarbonato de sodio.

El sistema tampón consiste en un ácido débil y una sal del ácido débil, puede por ejemplo tomarse de ácido acético / acetato de sodio o ácido acético / acetato de amonio o ácido fórmico / formiato de sodio o dihidrógenofosfato / monohidrógenofosfato. Se prefiere el ácido acético / acetato de sodio.

La reacción puede realizarse en un disolvente, tomado del grupo de alcanos de halógeno como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano o del grupo de compuestos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno o del grupo de disolventes apróticos polares como N-N-dialquilformamida, -acetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropilenurea, tetrametil urea o en nitrilos como acetonitrilos, propionitrilo o butironitrilo, en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o isobutanol, en éteres como éter dietílico, éter *terc*-butilmetílico, éter diisopropílico, en cetonas como acetona, metilisobutil cetona en ésteres carboxílicos como acetato de etilo, acetato de butilo. La reacción preferible puede realizarse en acetonitrilo o en acetato de etilo. La reacción puede realizarse en mezclas de estos disolventes. Ventajosamente, la reacción puede realizarse en presencia de agua.

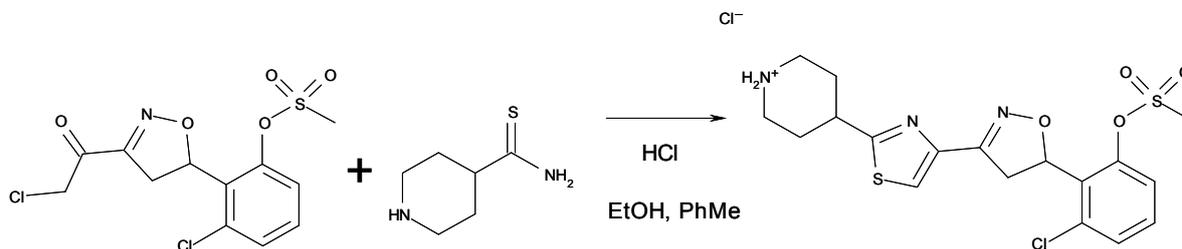
La reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de -10 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, que se usa, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 50 °C, más preferentemente en el intervalo de 5 °C a 40 °C.

Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos y pueden prepararse como se describe en J. Org. Chem. **45**, 3916 (1980) o el documento US5064844.

Los compuestos de fórmula (VI) son muy conocidos. Se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura estándar como "Organic Synthesis" ("OS"), por ejemplo en OS **1928**, 8, 84 ; OS **1948**, 28, 31; OS **1953**, 33, 62; OS **1966**, 46, 89; OS **2006**, 83, 45.

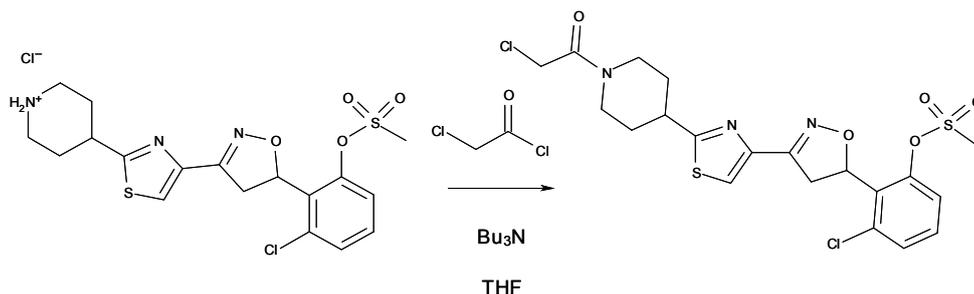
Ejemplo

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

Preparación del cloruro de 4-[4-(5-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)oxi]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio

5 Se suspendieron 93 g de metanosulfonato de 3-cloro-2-[3-(cloroacetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenilo en 930 ml de etanol. Se añadieron 26 g de ácido clorhídrico al 37 % y 42 g (0,291 mol) de piperidin-4-carbotoamida y la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 4 horas. Después de formar una solución transparente intermedia, el producto se precipitó. Se retiraron por destilación 930 g de disolvente al vacío de 50 a 60 °C, mientras se añadían 930 ml de tolueno. La suspensión se enfrió hasta 5 °C, el producto se retiró por filtración, se lavó con tolueno y se secó a 45 °C al vacío.

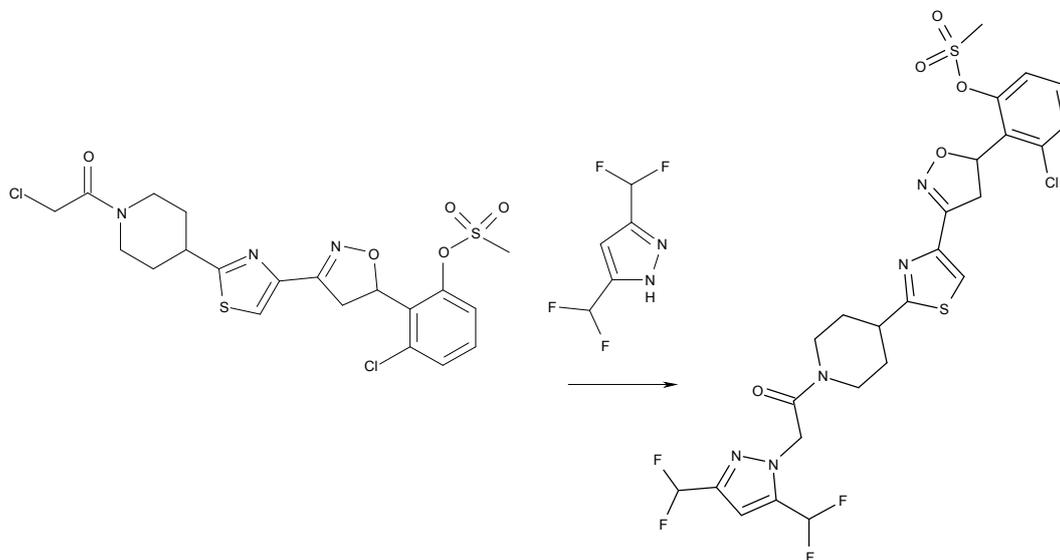
10 Se recibieron 98,4 g de cloruro de 4-[4-(5-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)oxi]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio con una pureza del 99 % (rendimiento: 90 %).

Preparación de metanosulfonato de 3-cloro-2-(3-[2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)fenilo

15 Se suspendieron 40 g (0,083mol) del cloruro de 4-[4-(5-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)oxi]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio en 300 ml de THF. Se añadieron 55 g (0,096 mol) de tributilamina y la mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de 16,6 g (0,147 mol) de cloruro de cloroacetilo en 20 ml de THF durante 2 horas. Durante ese tiempo, la mezcla formó una solución oscura. Después de 30 min de agitación la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se vertió sobre una solución de 17,6 g de ácido clorhídrico al 20 % en 320 ml de agua fría. Después, se añadieron 320 ml de agua durante 1 hora a la mezcla a 25 °C. Con el sembrado intermedio el producto se cristalizó. Se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a 45 °C al vacío.

20 Se recibieron 38,3 g de metanosulfonato de 3-cloro-2-(3-[2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)fenilo con una pureza del 97 % (rendimiento: 85 %).

Preparación de metanosulfonato de 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-clorofenilo

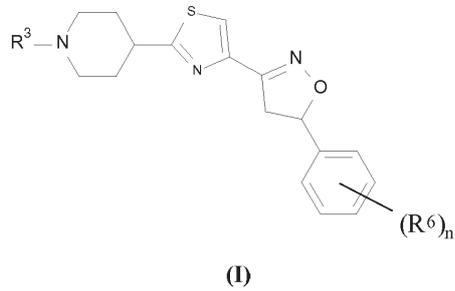


5 Se suspendieron 16 g (0,03mol) de metanosulfonato de 3-cloro-2-(3-{2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazetiró ol-4-il}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)fenilo, 5,7 g (0,033 mol) de 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol, 4,9 g (0,046 mol) de carbonato de sodio y 1,5 g (0,005 mol) bromuro de tetrabutilamonio en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3,5 horas. A 40 °C la mayor parte del disolvente se retiró por destilación al vacío y se reemplazó por 100 ml de tolueno. La mezcla se enfrió a 20 °C, se agitó durante 1 hora, se sembró y después se enfrió a 5 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió una mezcla de 20 ml de agua y 6 ml de HCl al 20 % y se agitó durante 30 minutos. El sólido se retiró por filtración, se lavó con tolueno y agua y se secó a 45 °C al vacío.

10 Se recibieron 18 g de metanosulfonato de 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-clorofenilo con una pureza del 94 % (rendimiento: 84 %).

REIVINDICACIONES

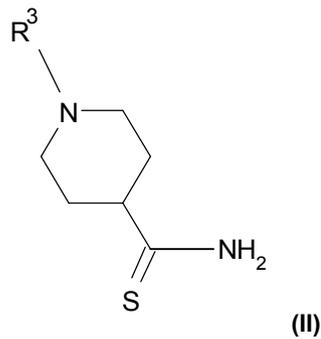
1. Procedimiento para preparar tiazoles de la fórmula (I),



en la que

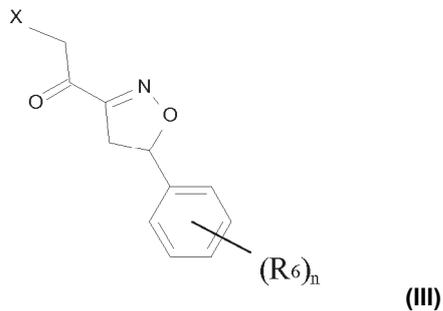
- 5 R^3 es hidrógeno;
 R^6 es independientemente uno de otro halógeno o alquilsulfoniloxi C_1-C_4 ;
 n es 0, 1, 2, 3

caracterizado porque los compuestos de fórmula (II),



10 en la que

R^3 es como se ha definido anteriormente
 se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula (III)



en la que

- 15 R^6 es como se ha definido anteriormente;
 X es halógeno;

en presencia de un ácido para formar los compuestos de fórmula (I).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

- 20 R^3 es hidrógeno;
 R^6 se selecciona independientemente el uno del otro entre cloro y metilsulfoniloxi;
 n es 2;

X es bromo o cloro;

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R³ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona independientemente el uno del otro entre cloro y metilsulfonilo;

5 n es 2;

X es cloro;

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el compuesto de fórmula (II) se usa en forma de una sal.

10 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el compuesto de fórmula (II) se usa en forma de un clorhidrato.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que el ácido es HCl o HBr.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que el ácido es HCl.

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en las que el disolvente es un alcohol.

15 9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en las que el disolvente es etanol o isopropanol.