(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101006040 B
(45)授权公告日 2011.07.27

(21)申请号 200580028537.8

(22)申请日 2005.08.23

(30)优先权数据
242759/2004 2004.08.23 JP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.02.25

(86)PCT申请的申请数据
PCT/JP2005/015259 2005.08.23

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/022252 JA 2006.03.02

(73)专利权人 泽里新药工业株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 长泽正明 浅见一保 中尾龙
田中伸幸 间良幸

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 徐迅

(51)Int.Cl.
C07C 51/377(2006.01)
C07C 69/92(2006.01)
C07C 65/21(2006.01)
C07D 277/20(2006.01)
C07C 67/08(2006.01)
C07D 277/56(2006.01)
C07C 67/11(2006.01)

(56)对比文件

GB 1423161 A1,1976.01.28, 权利要求 3.

JP 特开 2000-239224 A,2000.09.05, 权利要求 1.

WO 9636619 A1,1996.11.21, 说明书第 18 页方法 A,第 19 页第 1-15 行、实施例 6,38.

JP 平 3-204839 A,1991.09.06, 说明书第 3 页右上栏实施例 1.

WO 9858918 A1,1998.12.30, 权利要求 5.

US 4698064 A,1987.10.06, 说明书第 12 栏第 18-27 行 .

Capon Brain, et al..The mechanism of the hydrolysis of phenyl salicylateandcatechol monobenzoate in the presence and absenceofborate ions.Journal of the Chemical Society B: Physical Organic 6.1966,(6),472-478.

Pinmanee Boontheung , et al.. Base-promoted acetal formation employing aryl salicylates.ARKIVOC 8.2001,(8),95-103.

Thomas C.Bruice, et al..Role of the intramolecular bifunctional catalysis of esterhydrolysis in water.Journal of the American Chemical Society93 13.1971,93(13),3237-3248.

审查员 李姮

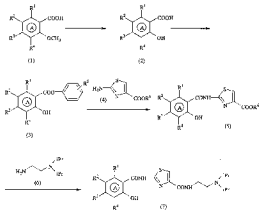
权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54)发明名称

氨基噻唑衍生物的制备方法及制备中间体

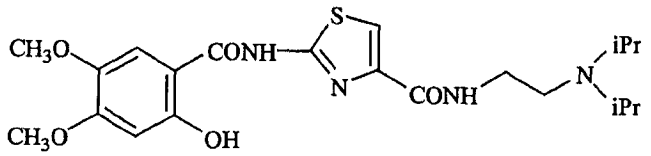
(57)摘要

本发明提供 2- 甲氧基的选择性脱甲基化方法。利用下述反应的化合物 (7) 的制备方法。



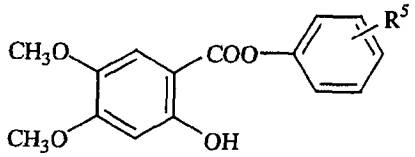
CN 101006040 B

1. 式 (7a)



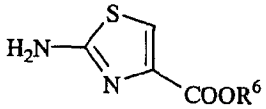
(7a)

表示的化合物的制备方法，其特征在于，将式 (3a)



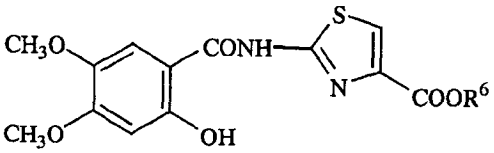
(3a)

表示的化合物与式 (4)



(4)

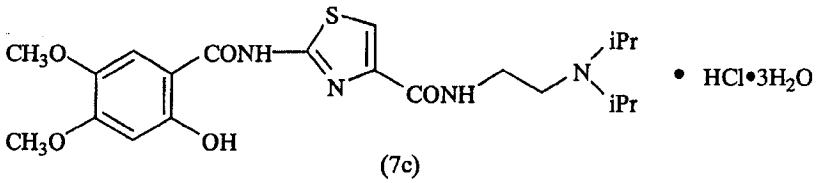
表示的化合物加热至 150℃以上使反应进行或在硼酸酯的存在下使反应进行，获得式 (5b)



(5b)

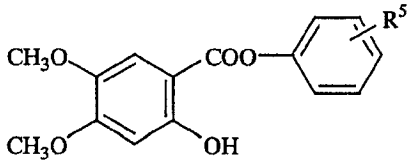
表示的化合物，然后使该化合物和 N，N- 二异丙基乙二胺在甲苯中反应；上述式中，R^5 表示氢原子或选自卤素原子、硝基、三氟甲基、三氯甲基、氰基、乙酰基、磺酸基、磺酸烷酯基的吸电子性基团，R^6 表示 C_{1-8} 的烷基。

2. 式 (7c)



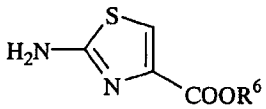
(7c)

表示的化合物的制备方法，其特征在于，将式 (3a)



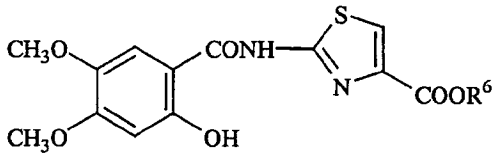
(3a)

表示的化合物与式 (4)



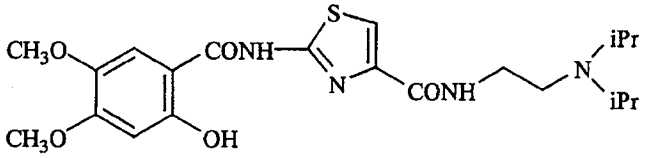
(4)

表示的化合物加热至 150℃以上使反应进行或在硼酸酯的存在下使反应进行，获得式 (5b)



(5b)

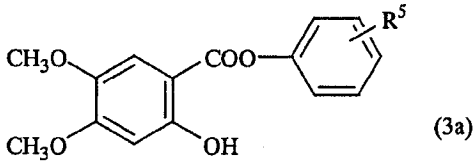
表示的化合物，然后使该化合物和 N，N- 二异丙基乙二胺在甲苯中反应，获得式 (7a)



(7a)

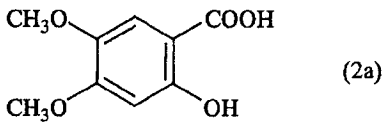
表示的化合物，接着，用异丙醇水溶液使形成为盐酸盐的该化合物重结晶；上述式中，R^5 表示氢原子或选自卤素原子、硝基、三氟甲基、三氯甲基、氰基、乙酰基、磺酸基、磺酸烷酯基的吸电子性基团，R^6 表示 C_{1-8} 的烷基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其特征在于，式 (3a)



(3a)

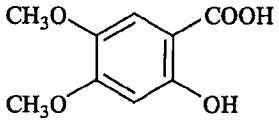
表示的化合物是使式 (2a)



(2a)

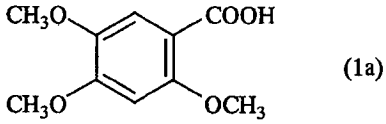
表示的化合物与苯酚或者对硝基苯酚、磷酸三苯酯或者磷酸三对硝基苯酯反应而获得的化合物；R^5 表示氢原子或硝基。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，式 (2a)



(2a)

表示的化合物是在酯系或酰胺系溶剂中，使选自 BF_3、$TiCl_4$ 及 $AlCl_3$ 的路易斯酸与式 (1a)



(1a)

表示的化合物反应而获得的化合物，采用 BF_3 时，使碱金属溴化物或碱金属碘化物共存。

氨基噻唑衍生物的制备方法及制备中间体

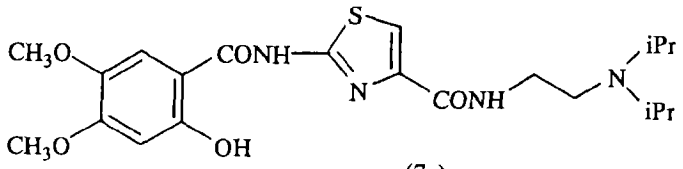
技术领域

[0001] 本发明涉及存在于芳香族羧酸的邻位（2 位）的甲氧基的选择性脱甲基化的方法及利用该方法的氨基噻唑衍生物的制备方法。

背景技术

[0002] 2- 氨基噻唑类通过酰胺键与 2- 羟基苯甲酸类结合而获得的化合物具有很好的消化道运动改善作用，已知其作为上腹部不适、恶心、呕吐、胸闷、食欲不振、腹胀感、逆流性食道炎等的预防治疗药有用（专利文献 1 ～ 3）。其中，下式 (7a)

[0003]



(7a)

[0004] 表示的化合物具有很好的消化运动改善作用且安全性高，作为上述各种消化道运动障碍的预防治疗药特别有用。

[0005] 作为上述 2- 羟基苯甲酰胺衍生物的制备方法，日本专利 1 中采用了使吡啶盐酸盐等脱甲基化试剂与 2- 羟基苯甲酰胺衍生物反应形成 2- 羟基苯甲酰胺衍生物的方法。但是，该脱甲氧基化反应会产生许多副反应，很难选择性地仅将 2 位的甲氧基脱甲基化，用于工业领域会出现问题。

[0006] 另一方面，专利文献 2 及 3 中记载了使 2- 甲氧基苯甲酰胺衍生物与仲胺或叔胺等胺类反应，选择性地将 2 位的甲氧基脱甲基化的技术方案。但是，该化合物的 2 位的甲氧基的脱甲基化反应的收率为 64.6 ～ 86％左右，还未达到工业生产所要求的水平。

[0007] 专利文献 1 :WO 96/36619

[0008] 专利文献 2 :WO 98/58918

[0009] 专利文献 3 :日本专利特开 2000-239224 号公报

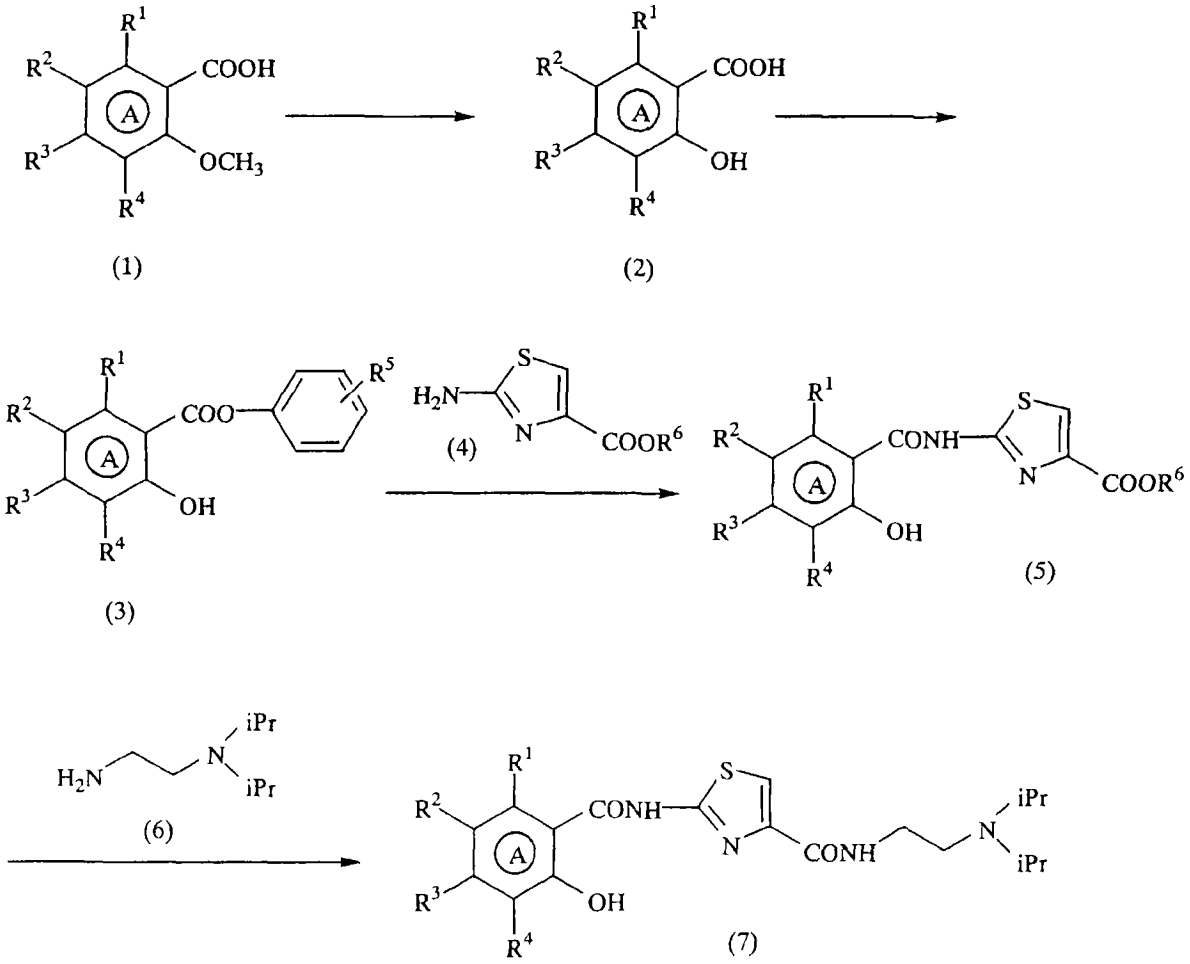
[0010] 发明的揭示

[0011] 本发明的目的是找到芳香族羧酸的 2- 甲氧基的选择性脱甲基化方法，提供经由该方法工业制备作为医药品有用的氨基噻唑衍生物的方法。

[0012] 因此，本发明者对 2 位具有甲氧基的芳香族羧酸的 2- 甲氧基选择性脱甲基化方法进行了各种探讨后发现，组合使用特定的路易斯酸和特定的溶剂时，即使是 3、4、5 位等存在甲氧基的情况，也能够选择性地仅将 2- 甲氧基脱甲基化。此外，发现在实施 2- 羟基芳香族羧酸类与 2- 氨基噻唑类的酰胺化反应时，如果采用使 2- 羟基芳香族羧酸苯酯类与 2- 氨基噻唑类反应的方法，则能够以极高的收率完成反应。

[0013] 本发明的方法可以下述反应式表示。

[0014]



[0015] 式中，环 A 表示苯环或 6 元芳杂环，R^1 表示氢原子、低级烷基、卤素原子、硝基、氨基、一低级烷基氨基或二低级烷基氨基，R^2、R^3 及 R^4 中的至少 1 个为低级烷氧基、低级烷氧基甲氧基、芳烷氧基或芳烷氧基甲氧基，优选甲氧基，其余的基团表示氢原子、低级烷基、卤素原子、硝基、氨基、一低级烷基氨基或二低级烷基氨基，R^5 表示氢原子或吸电子性基团，R^6 表示烷基。

[0016] 即，本发明提供式 (2) 表示的化合物的制备方法，该方法的特征在于，在酯系、酮系或酰胺系溶剂中，使选自 BF_3、$TiCl_4$ 及 $AlCl_3$ 的路易斯酸与式 (1) 的化合物反应（采用 BF_3 时，使碱金属溴化物或碱金属碘化物共存）。

[0017] 此外，本发明提供式 (3) 表示的化合物的制备方法，该方法的特征在于，使苯酚衍生物或磷酸三苯酯衍生物与式 (2) 的化合物反应。

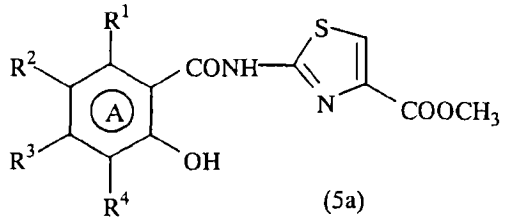
[0018] 此外，本发明提供式 (5) 表示的化合物的制备方法，该方法的特征在于，将式 (3) 的化合物和式 (4) 的化合物加热至 150℃以上进行反应或在硼酸酯的存在下使反应进行。

[0019] 此外，本发明提供式 (7) 表示的化合物的制备方法，该方法的特征在于，使式 (5) 表示的化合物和 N,N- 二异丙基乙二胺在甲苯中反应。

[0020] 此外，表示本发明的方法的上述反应式中，式 (3) 表示的化合物为新化合物，作为本发明的方法中的中间体非常重要。

[0021] 式 (5) 表示的化合物中，R^6 为甲基的化合物 (5a) 是新化合物，该化合物作为本发明的方法的中间体也非常有用。

[0022]

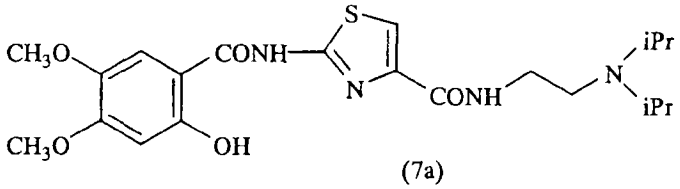


(5a)

[0023] 式中，环 A、R^1 ～ R^4 如前所述。

[0024] 另外，下式 (7a)

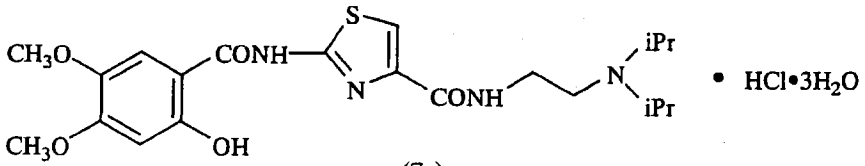
[0025]



(7a)

[0026] 表示的化合物形成为盐酸盐后，如果用异丙醇水溶液进行重结晶，则可稳定且有效地获得式 (7c)

[0027]



(7c)

[0028] 表示的化合物。

[0029] 利用本发明的方法，采用式 (3) 表示的苯酯类作为中间体，可以高收率且高纯度获得作为消化道运动改善药物有用的式 (7) 表示的化合物。

[0030] 实施发明的最佳方式

[0031] 前述反应式中，环 A 表示苯环或 6 元芳杂环。作为 6 元芳杂环，优选含有 1 或 2 个选自氮原子、氧原子及硫原子的原子的芳杂环，具体可例举吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、噁唑啉环、噻唑啉环等，优选吡啶环。这些芳杂环，例如式 (1) 中的羧基的邻位具有甲氧基，所以羧基或羰基的邻位由碳原子构成。因此，如果将羧基或羰基的位置定为 1 位，则可例举 3- 吡啶基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 吡啶基、3,5- 嘧啶基、4,6- 嘧啶基等。其中，优选 3- 吡啶基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 吡啶基。特好的环 A 为苯环。

[0032] R^2、R^3 及 R^4 中的至少 1 个为低级烷氧基、低级烷氧基甲氧基、芳烷氧基或芳烷氧基甲氧基（优选甲氧基）。本发明中，即使 R^2、R^3 及 R^4 中的 1 ～ 3 个为低级烷氧基、低级烷氧基甲氧基、芳烷氧基或芳烷氧基甲氧基（优选甲氧基），也只有羧基的 2 位的甲氧基选择性地被脱甲基化。

[0033] 作为以 R^2、R^3 及 R^4 表示的低级烷氧基，可例举甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基等，作为低级烷氧基甲氧基，可例举甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基等。此外，作为芳烷氧基，可例举苯甲氧基、甲氧基苯甲氧基、甲苯氧基，作为芳烷氧基甲氧基，可例举苯甲氧基甲氧基、甲氧基苯甲氧基甲氧基等。

[0034] 作为以 R^1 ～ R^4 表示的低级烷基，可例举碳原子数 1 ～ 6 的烷基，例如可例举甲基、乙基、异丙基、正丁基等。作为卤素原子，可例举氯原子、氟原子、溴原子、碘原子，其中，优选

氯原子、氟原子、溴原子。作为一低级烷基氨基，可例举一 C_{1-6} 烷基氨基，例如可例举甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基等。作为二低级烷基氨基，可例举二 C_{1-6} 烷基氨基，例如可例举二甲基氨基、二乙基氨基、二异丙基氨基等。

[0035] 作为 R^1 ～ R^4，优选的是 R^1 为氢原子，R^2 ～ R^4 的至少 1 个为低级烷氧基，R^2 ～ R^4 中的其余的基团为低级烷氧基、低级烷基、卤素原子、硝基、氨基、一低级烷基氨基或二低级烷基氨基的情况。更好的是 R^1 及 R^4 为氢原子，R^2 及 R^3 为低级烷氧基、低级烷基、卤素原子、硝基、氨基、一低级烷基氨基或二低级烷基氨基的情况。作为 R^1 ～ R^4，R^1 及 R^4 为氢原子、R^2 及 R^3 为低级烷氧基时，特好的是 R^1 及 R^4 为氢原子、R^2 及 R^3 为甲氧基的情况。

[0036] 作为 R^5 表示的吸电子性基团，可例举卤素（例如氟）原子、硝基、三氟甲基、三氯甲基、氰基、乙酰基、磺酸基、磺酸烷酯基等。其中特好为硝基。

[0037] 作为 R^6 表示的烷基，可例举碳原子数 1 ～ 8 的烷基，例如可例举甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2- 乙基己基等。

[0038] 以下对每个反应工序进行说明。

[0039] 通过在酯系、酮系或酰胺系溶剂中，使式 (1) 的化合物与选自 BF_3、$TiCl_4$ 及 $AlCl_3$ 的路易斯酸反应（采用 BF_3 时，使碱金属溴化物或碱金属碘化物共存），仅 2 位的甲氧基被选择性地脱甲基化，可以高收率获得式 (2) 的化合物。

[0040] BF_3、$TiCl_4$ 及 $AlCl_3$ 可以是溶剂合物或水合物的形态，更好的是采用 $BF_3 \cdot Et_2O$、$TiCl_4$、$AlCl_3$、$AlCl_3 \cdot 6H_2O$。从反应的选择性及反应效率平衡的角度看，相对于式 (1) 的化合物，这些路易斯酸的用量为 1.1 ～ 4 倍摩尔，特好为 1.1 ～ 3 倍摩尔。采用 BF_3 的情况下，通过使 NaBr、NaI、KBr、KI 等共存，实施 2 位的甲氧基的选择性的脱甲基化反应。这些路易斯酸以外的路易斯酸，例如 Sn 系、Mg 系、Zn 系或 $Ti(OiPr)_4$ 等不会引发脱甲基化反应。前述碱金属盐的用量最好与路易斯酸等摩尔。

[0041] 反应溶剂为酯系、酮系或酰胺系溶剂。采用甲苯等烃系溶剂时，2 位的甲氧基以外的甲氧基也会被脱甲基化，无法选择性地获得式 (2) 的化合物。作为酯系溶剂，可例举乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯等，优选乙酸乙酯。作为酮系溶剂，可例举丙酮、2- 丁酮、环己酮、环戊酮等。作为酰胺系溶剂，可例举二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等，其中优选二甲基甲酰胺。除了这些溶剂以外，也可采用甲苯系的其它溶剂。

[0042] 反应于 50 ～ 150℃进行 0.5 ～ 5 小时，特好的是于 60 ～ 80℃进行 1 ～ 3 小时。

[0043] 利用本发明，仅 2 位的甲氧基选择性地被脱甲基化，可以 90％以上的高收率获得式 (2) 的化合物。

[0044] 通过使式 (2) 的化合物与苯酚衍生物或磷酸三苯酯衍生物反应可获得式 (3) 的化合物。作为苯基化试剂采用苯酚衍生物时，最好在亚硫酰氯、磷酰氯等存在下实施反应。另一方面，将磷酸三苯酯衍生物作为苯基化试剂时，最好在硫酸、甲磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸等存在下实施反应。作为苯酚衍生物，可例举苯酚、对硝基苯酚等。作为磷酸三苯酯衍生物，可例举磷酸三苯酯、磷酸三对硝基苯酯等，优选磷酸三苯酯。

[0045] 苯基化反应在甲苯、二甲苯、四氢化萘等烃系溶剂中，于室温～ 150℃进行 1 ～ 24 小时，特好的是于 90 ～ 120℃进行 2 ～ 5 小时的反应。

[0046] 通过将式 (3) 的化合物和式 (4) 的化合物加热至 150℃以上进行反应或在硼酸酯存在下使它们反应，可以极高的收率获得式 (5) 的化合物。

[0047] 作为将式 (3) 的化合物和式 (4) 的化合物加热至 150℃以上使反应进行时的溶剂，优选四氢化萘、二甲苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜。反应温度如果不足 150℃，则反应时间延长。优选 150℃以上，特好为 150 ～ 180℃。反应时间以 2 ～ 5 小时为宜。尽管反应温度高，该方法也不会产生副反应，所以能够以高收率获得高纯度的式 (4) 的化合物。

[0048] 作为硼酸酯，优选硼酸三苯酯。采用硼酸三苯酯时，由于几乎不产生副反应，所以能够以高收率获得高纯度的式 (4) 的化合物。反应溶剂优选甲苯、二甲苯。反应温度优选 80 ～ 120℃，在此条件下反应 1 ～ 5 小时结束。

[0049] 通过使式 (5) 的化合物与 N,N- 二异丙基乙二胺 (6) 在甲苯中反应，可获得式 (7) 的化合物。

[0050] 该反应在甲苯中进行，这样几乎不会发生反应液的着色。其结果是，所得式 (7) 的化合物未被着色，使后处理变得简单。作为溶剂如果使用二甲苯或四氢化萘，则反应液有变成黄褐色的倾向。该反应于 50 ～ 150℃实施 1 ～ 24 小时，特好的是于 90 ～ 120℃实施 5 ～ 10 小时。

[0051] 以下，对由式 (7a) 的化合物获得式 (7c) 的化合物的制法进行说明。式 (7a) 的化合物可以各种酸加成盐的形态存在，优选盐酸盐。该盐酸盐可以无水物、1 水合物、3 水合物的形态存在，其中 3 水合物由于保存稳定性好，所以特别理想。如果用异丙醇水溶液对式 (7a) 的化合物进行重结晶，则可以良好的收率稳定地获得 3 水合物 (7c)。作为所用的异丙醇水溶液，优选 10 ～ 90％的水溶液。采用异丙醇水溶液而获得的式 (7c) 的化合物相对于湿度的变化、室温下的处理及制剂化都很稳定，可作为医药品原料使用。

[0052] 实施例

[0053] 以下例举实施例对本发明进行更详细地说明，但本发明并不仅限于此。

[0054] 实施例 1

[0055] 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 (2a) 的合成

[0056] (1) 氩气流下，使 2.0g 的 2,4,5- 三甲氧基苯甲酸 (1a) 和 1.45g 的 NaBr 悬浮于 10g 乙酸乙酯，于 25℃滴加 4.0g 的 $BF_3 \cdot Et_2O$ 后，于 40℃加热搅拌 3 小时。将反应液冰冷后，于 10℃滴加 10mL 水，然后滴加 7.5g 的 25％ (w/w) 氢氧化钠水溶液，再加水 10mL，搅拌后滤去不溶无机物。在提取的水层中滴加 3.94g 的 35％盐酸，搅拌 10 分钟。滤取析出的结晶，水洗。于 60℃进行减压干燥，以 91％的收率获得 1.7g 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 (2a)。

[0057] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ) :3.71(s,3H),3.81(s,3H),6.56(s,1H),7.17(s,1H),11.15-11.30(bs,1H),13.45-13.70(bs,1H)

[0058] (2) 在氩气流下，使 10g 化合物 (1a) 悬浮于 30mL 乙酸乙酯，冰冷下于 10 ～ 15℃滴加 6.2mL 的 TiCl4。使反应液加热回流，搅拌 5 小时。冷却反应液，于 24℃滴加 4.9g 的 35％盐酸后加水 30mL，于 55℃加热搅拌 1 小时。滤取析出结晶，水洗，获得 12.45g 化合物 (2a) 的湿结晶。使半量 (6.23g) 的所得湿结晶悬浮于 15mL 水，于 18℃滴加 3.52g 的 25％ (w/w) 氢氧化钠水溶液后于 60℃加热搅拌 1 小时。在反应液中加入 20mL 乙酸乙酯，进行分液操作，在提取的水层中滴加 2.19g 的 35％盐酸。滤取析出结晶，水洗。于 60℃进行减压干燥，以 88％的收率获得 4.13g 化合物 (2a)。

[0059] (3) 在氩气流下，使 2.12g 化合物 (1a)、4.82g 的 $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ 和 2.06g 的 NaBr 悬浮于 11mL 二甲基甲酰胺 (DMF)，于 100℃加热搅拌 5 小时。将反应液放冷后滴加 10.4g 的 35％盐酸，加入 11mL 水，于 70℃加热搅拌 1 小时。滤取析出结晶，水洗。于 60℃减压干燥，以 73％的收率获得 1.45g 化合物 (2a)。

[0060] (4) 在氩气流下，使 6.28g 的 $AlCl_3$ 悬浮于 20g 甲苯，于 26℃滴加 20g 的 DMF 后加入 10.0g 化合物 (1a)，于 85℃加热搅拌 1.5 小时。将反应液冷却后滴加 5.89g 的 35％盐酸，再加入 17.0g 水，于 75℃加热搅拌 1 小时。滤取析出结晶，水洗。于 60℃减压干燥，以 96％的收率获得 9.0g 化合物 (2a)。

[0061] 比较例 1

[0062] (1) 在氩气流下，于 1mL 乙酸乙酯中加入 200mg 化合物 (1a) 和 387μL 的 $BF_3 \cdot Et_2O$ 后于 25℃搅拌 5 小时。但是，在该条件下反应未进行。此外，在以乙腈为溶剂、50℃、5 小时的条件下反应也完全未进行。因此，判定在使用了 $BF_3 \cdot Et_2O$ 的情况下，还必须使用 NaBr 等试剂。

[0063] (2) 在氩气流下，使 500mg 化合物 (1a) 悬浮于 5.0g 甲苯，于 22℃滴加 1.27g 的 $TiCl_4$。于 70 ～ 75℃将反应液加热搅拌 1 小时。

[0064] 该反应中，2 位的甲氧基以外的甲氧基也被脱甲基化，未选择性地实现目的。

[0065] (3) 在氩气流下，使 500mg 的 2,4,5- 三甲氧基苯甲酸悬浮于 10mL 甲苯，室温搅拌下添加 1.26g 的 $AlCl_3$。于 90 ～ 98℃将反应液加热搅拌 2 小时。

[0066] 该反应中，2 位的甲氧基以外的甲氧基也被脱甲基化，未选择性地实现目的。

[0067] 由上述 (2) 及 (3) 判定，$BF_3 \cdot Et_2O$、$TiCl_4$ 或 $AlCl_3$ 和酯系、酮系或酰胺系溶剂的组合对于 2 位的甲氧基的选择性脱甲基化非常重要。

[0068] 实施例 2

[0069] 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a) 的合成

[0070] (1) 使 1.0g 化合物 (2a)、522mg 苯酚悬浮于 10g 二甲苯，滴加 460μL 的 $SOCl_2$，加热回流 3 小时后，追加 184μL 的 $SOCl_2$，再加热回流 1 小时。蒸除反应溶剂，在残渣中加入甲醇，搅拌。滤取析出结晶，以 64％的收率获得 880mg 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a)。

[0071] ^1H-NMR(DMSO-d_6, δ) :3.77(s,3H),3.86(s,3H),6.66(s,1H),7.29-7.35(m,3H),7.40(s,1H),7.46-7.50(m,2H),10.29(s,1H)

[0072] (2) 在氩气流下，在 1.5g 甲苯中混合 2.35g 的 $P(OPh)_3$、1.5g 化合物 (2a) 和 40.3μL 的 H_2SO_4，使反应液加热回流，搅拌 2.5 小时。将反应液放冷后加入 5g 甲醇，搅拌 30 分钟，再加入 2.5g 水，搅拌 30 分钟。滤取析出结晶，减压干燥，以 96％的收率获得 2.0g 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a)。

[0073] 实施例 3

[0074] 2-[(2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酰) 氨基]-1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (5a) 的合成

[0075] (1) 在氩气流下，使 5.0g 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a)、3.75g 的 2- 氨基 -1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (4a) 和 5.49g $(PhO)_3B$ 悬浮于 25g 甲苯，于 100℃加热搅拌 3 小时。于 70℃滴加 25g 甲醇后加热回流 1 小时。放冷后于 30℃以下搅拌 1 小时，滤取析出结晶。于 60℃减压干燥，以 96％的收率获得作为 1 甲醇化物的标题化合物 (5a)6.49g。

由 HPLC 测定的标题化合物 (5a) 的 1 甲醇化物的纯度为 99.78%，纯度极高。

[0076] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ) :3.19(s,3H),3.79(s,3H),3.83(s,3H),3.84(s,3H),4.05 ～ 4.15(bs,1H),6.61(s,1H),7.63(s,1H),8.13(s,1H),11.77(s,1H),12.40(s,1H)

[0077] 然后，于 100℃减压干燥，获得标题化合物 (5a)。^{1}H-NMR(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)

[0078] (2) 在氩气流下，使 500mg 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a) 和 433mg 的 2- 氨基 -1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (4a) 悬浮于 500mg 四氢化萘，于 175℃搅拌 3 小时。冷却后加入甲醇，搅拌 1 小时。滤取析出结晶，于 60℃减压干燥，以 92%的收率获得 620mg 标题化合物 (5a) 的 1 甲醇化物。

[0079] 实施例 4

[0080] 2-[(2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酰) 氨基]-1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (5a) 的合成

[0081] (1) 在氩气流下，使 500mg 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a)、288mg 的 2- 氨基 -1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (4a) 和 204μL 的 $(MeO)_3B$ 悬浮于 2.5g 二甲苯，于 140℃加热回流 3 小时。将反应液放冷后滴加 5g 甲醇，加热回流 1 小时。冰冷后，搅拌 1 小时，滤取析出结晶。于 80℃减压干燥，以 80%的收率获得标题化合物 (5a) 的 1 甲醇化物。

[0082] (2) 用 $(PhO)_3B$ 替代 $(MeO)_3B$，作为溶剂采用二甲苯 (140℃) 或四氢化萘 (175℃)，其它操作与 (1) 相同进行反应，结果分别以 85%和 67%的收率获得标题化合物 (5a) 的 1 甲醇化物。

[0083] 由 (1) 和 (2) 可知，最好在 $(PhO)_3B$ 存在下于 80 ～ 120℃进行反应。

[0084] 比较例 3

[0085] 氩气流下，使 250mg 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸苯酯 (3a)、144mg 的 2- 氨基 -1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (4a) 悬浮于 250mg 二甲苯，于 140℃加热回流 7 小时。反应未完成。冷却后加入甲醇搅拌 1 小时。滤取析出结晶，于 60℃减压干燥，以 55%的收率获得 170mg 与实施例 4 同样的化合物 (5a)。

[0086] 由比较例 3 和实施例 3(3) 可知，化合物 (3a) 和化合物 (4a) 的通过加热进行的反应最好在 150℃以上的温度下实施。

[0087] 实施例 5

[0088] 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 4- 硝基苯酯 (3a) 的合成

[0089] 氩气流下，在 5.0g 甲苯中混合 2.2g 的磷酸三 (4- 硝基苯基) 酯、1.0g 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸及 11μL 的 H_2SO_4，使反应液加热回流，搅拌 2 小时。将反应液放冷后于 40℃加入 5mL 甲醇，搅拌 30 分钟后滤取析出结晶，减压干燥，以 60%的收率获得标题化合物 (3a)。

[0090] ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) :3.91(s,3H),3.96(s,3H),6.55(s,1H),7.37(s,1H),7.42(d,2H,J = 9.0Hz),8.35(d,2H,J = 9.0Hz),10.26(s,1H)

[0091] 实施例 6

[0092] 2-[(2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酰) 氨基]-1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (5a) 的合成

[0093] 氩气流下，使 200mg 的 2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酸 4- 硝基苯酯、119mg 的 2- 氨基 -1,3- 噻唑 -4- 羧酸甲酯悬浮于 1mL 二甲苯，于 130℃加热搅拌 12 小时。将反应液放冷

后加入 1mL 甲醇，加热回流 1 小时。放冷后于 30℃以下滤取析出结晶，减压干燥，以 80％的收率获得 180mg 标题化合物 (5a)。

[0094] 实施例 7

[0095] N-[2-(二异丙基氨基) 乙基]-2-[(2- 羟基 -4,5- 二甲氧基苯甲酰) 氨基]-1,3- 噻唑 -4- 羧酰胺 (化合物 7a) 的合成

[0096] 使 10.81g 实施例 4 获得的化合物 (5a) 悬浮于 30mL 甲苯，氩气流下于 70℃滴加二异丙基乙二胺 (6) 后，于 100℃加热搅拌 5 小时。将反应液放冷，于 75℃加入 20mL 的 10％ (w/w) 氯化钠水溶液，进行萃取操作。将该操作重复 1 次。除去水层后减压蒸除甲苯，用 80％ (v/v)2- 丙醇水溶液 38mL 稀释残渣。滴加 9.22g 的 35％盐酸，使化合物 (7a) 盐酸盐析出。滤取析出结晶，用 2- 丙醇洗涤后于 50℃减压干燥，以 97％的收率获得化合物 (7a) 的盐酸盐 14.45g。^{1}H-NMR(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 ＝ 5.9Hz),9.70(s,1H),11.80(s,1H),12.05-12.15(bs,1H)

[0097] 比较例 5

[0098] 除了作为反应溶剂使用二甲苯或四氢化萘以外，其它与实施例 5 同样进行反应。其结果是，采用甲苯时反应液为无色或淡黄色，使用二甲苯或四氢化萘时有着色为黄褐色的倾向。

[0099] 实施例 8

[0100] 化合物 (7c) 的合成

[0101] 使 2.0g 化合物 (7a) 悬浮于 20％的 2- 丙醇水溶液 8mL，加热搅拌，使其完全溶解。继续搅拌的同时放冷，滤取内温 20℃下析出的结晶，用 20％的 2- 丙醇水溶液洗涤。于 50℃减压干燥，以 90％的收率获得化合物 (7c)1.8g。

[0102] 在采用卡尔 - 菲舍尔法的水分测定中，相对于理论值 9.98％，所得结晶 ($HCl \cdot 3H_2O$) 的测定值为 9.99 ～ 10.06％，说明其为 3 水合物。对于湿度的变化及室温下的处理，其品质都未发生变化，很稳定。