



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338558

(13) B1

NORGE

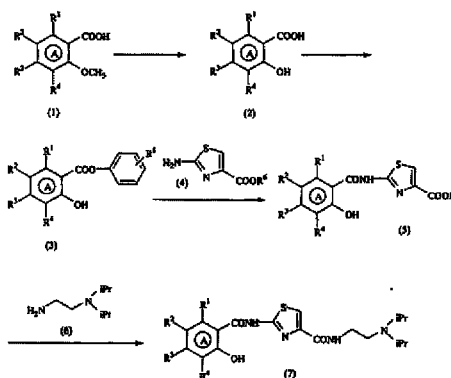
(51) Int Cl.

C07D 277/02 (2006.01)

## Patentstyret

|      |                       |  |      |                           |                                |
|------|-----------------------|--|------|---------------------------|--------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20070636   | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2005.08.23<br>PCT/JP2005/15259 |
| (22) | Inng.dag              | 2007.02.02   | (85) | Videreføringssdag         | 2007.02.02                     |
| (24) | Løpedag               | 2005.08.23   | (30) | Prioritet                 | 2004.08.23, JP, 2004-242759    |
| (41) | Alm.tilgj             | 2007.02.23   |      |                           |                                |
| (45) | Meddelt               | 2016.09.05   |      |                           |                                |
| (73) | Innehaver             | Zeria Pharmaceutical Company Ltd, 10-11, Nihonbashikobuna-cho, Chuo-ku, JP-103-8351 TOKYO, Japan   |      |                           |                                |
| (72) | Oppfinner             | Masaaki Nagasawa, c/o Zeria Pharmaceutical Co Ltd, 10-11, Nihonbashikobuna-cho, Chuo-ku, JP-103-8351 TOKYO, Japan<br>Kazuyasu Asami, 203, Promenade Keyaki, 3-28-1, Keyaki, JP-367-0042 HONJYO-SHI, SAITAMA, Japan<br>Ryu Nakano, c/o Zeria Pharmaceutical Co Ltd, 10-11, Nihonbashikobuna-cho, Chuo-ku, JP-103-8351 TOKYO, Japan<br>Nobuyuki Tanaka, c/o Zeria Pharmaceutical Co Ltd, 10-11, Nihonbashikobuna-cho, Chuo-ku, JP-103-8351 TOKYO, Japan<br>Yoshiyuki Aida, c/o Zeria Pharmaceutical Co Ltd, 10-11, Nihonbashikobuna-cho, Chuo-ku, JP-103-8351 TOKYO, Japan |      |                           |                                |
| (74) | Fullmektig            | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge  |      |                           |                                |
| (54) | Benevnelse            | <b>Metode for fremstilling av aminotiazolderivater</b>   |      |                           |                                |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO 9636619 A1<br>WO 9858918 A1   |      |                           |                                |
| (57) | Sammendrag            |  |      |                           |                                |

Det er tilveiebrakt en metode for selektiv demetylering av en 2-metoksygruppe. Spesifikt er en produksjonsmetode for en forbindelse representert ved formel (7) nedenfor tilveiebrakt gjennom de følgende reaksjoner.



## Teknisk område

[0001]

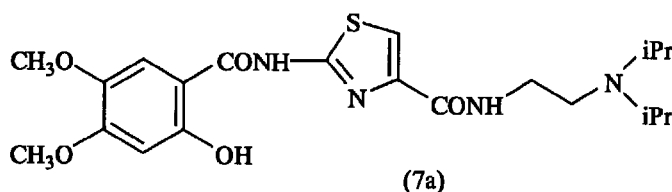
Foreliggende oppfinnelse angår en metode for selektiv demetylering av en metoksygruppe i orto-stilling (2-stilling) på en aromatisk karboksylsyre, og en metode for å produsere et aminotiazolderivat via demetyleringsmetoden.

## Kjent teknikk

[0002]

Det er kjent at forbindelser hvor 2-hydroksybensosyrer er amid-bundet til 2-aminotiazoler har en utmerket gastroprokinetisk effekt og at de er anvendelige som profylaktiske og terapeutiske midler for ubestemte mageplager, kvalme, oppkast, halsbrann, anoreksi, underlivsoppsvulming, gastroøsofagealt tilbakesløp og lignende (patentdokumenter 1 til 3). Blant disse forbindelser har særlig forbindelsen representert ved formel (7a) nedenfor:

15 [0003]



[0004]

en høy sikkerhet så vel som en utmerket gastroprokinetisk effekt og er anvendelig som et profylaktisk og terapeutisk middel for de forskjellige gastroprokinetiske lidelser beskrevet ovenfor.

[0005]

For å produsere disse 2-hydroksybensosyreamidderivater tar patentdokument 1 i bruk en metode som involverer omsetning av et 2-metoksybensosyreamidderivat med et demetyleringsreagens, så som pyridin-hydroklorid, for å fremstille et 2-hydroksybensosyrederivat. Demetyleringsreaksjonen er imidlertid problematisk å tilpasse for industriell bruk fordi reaksjonen gir mange bireaksjoner, hvilket gjør det vanskelig å selektivt demetylere en metoksygruppe selektivt i 2-stilling på amidderivatet.

[0006]

På den annen side beskriver patentdokumentene 2 og 3 at reaksjoner av 2-metoksybensosyreamidderivater med aminer, så som sekundær og tertiære aminer, selektivt demetylerer metoksygrupper i 2-stilling. Utbyttene i demetyleringsreaksjoner av metoksygrupper i 2-stilling på forbindelsene er imidlertid i området 64,6 til 86%, og har enda ikke nådd et tilfredsstillende nivå med tanke på en industriell metode.

[Patent dokument 1]: WO96/36619

[Patent dokument 2]: WO98/58918

[Patent dokument 3]: Japansk Patent alment tilgjengelig nr. 2000-239224

10

Beskrivelse av oppfinnelsen

Problemer som skal løses av oppfinnelsen

[0007]

Et formål med foreliggende oppfinnelse er å finne en metode for å selektivt demetylere 2-metoksygruppen hos en aromatisk karboksylsyre og å frembringe en industriell metode for å produsere et aminotiazolderivat, anvendelig som en medisin, via demetyleringsmetoden.

Fremgangsmåter for å løse problemene

20 

[0008]

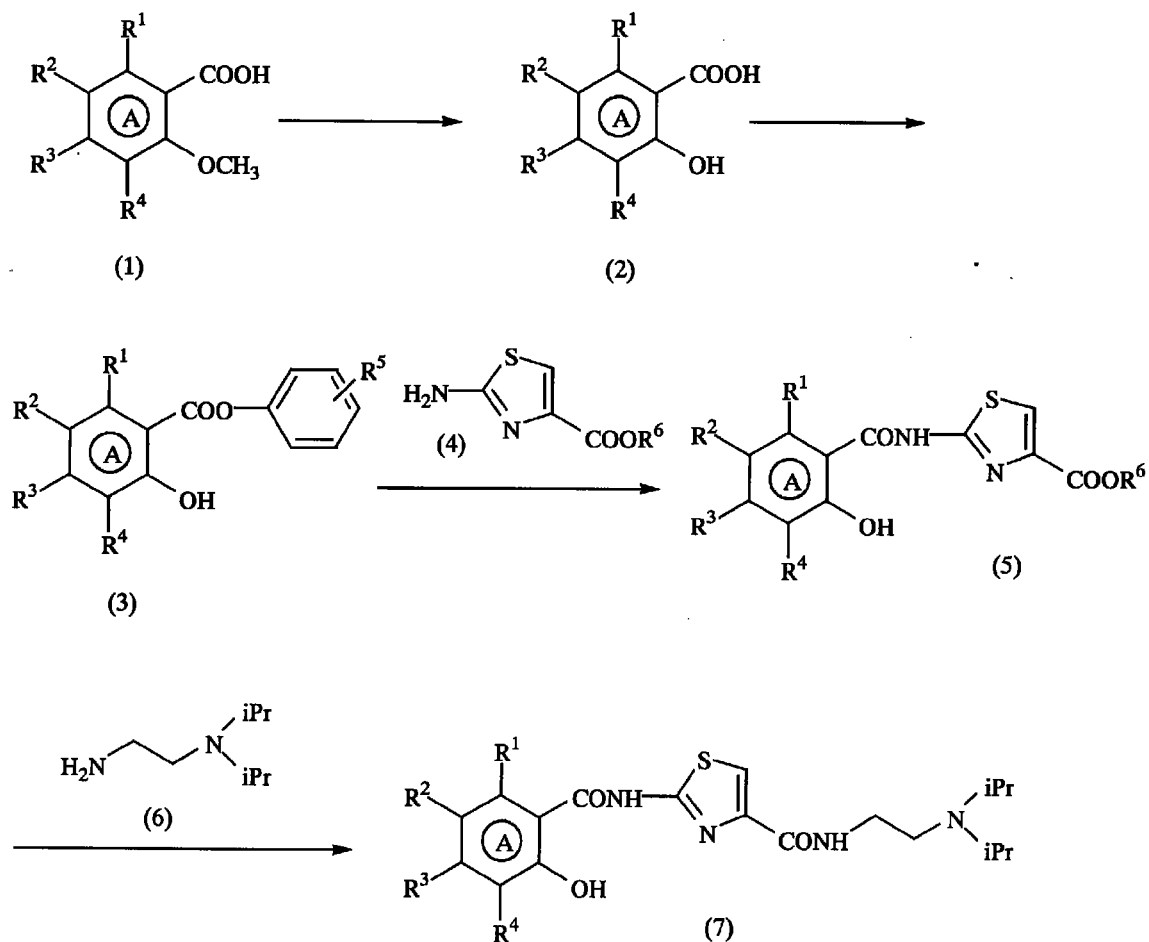
Som et resultat av forskjellige undersøkelser av metoder for selektiv demetylering av 2-metoksygruppen hos aromatiske karboksylsyrer med en metoksygruppe i 2-stilling, har foreliggende oppfinner funnet at kombinasjonen av en spesiell Lewis-syre og et spesielt løsningsmiddel tillater selektiv demetylering av kun 2-metoksygruppen hos den aromatiske karboksylsyren, til og med når andre metoksygrupper er til stede i 3-, 4- og 5-stilling hos forbindelsen. Denne oppfinner har videre funnet at når amidierungsreaksjonen av en 2-hydroksy aromatisk karboksylsyre med et 2-aminotiazol blir utført, hvor fremgangsmåten involverer å reagere en fenylester av den 2-hydroksy aromatiske karboksylsyren med 2-aminotiazolet, forløper reaksjonen med et ekstremt høyt utbytte.

30

[0009]

Metoden ifølge foreliggende oppfinnelse kan illustreres ved følgende reaksjonsformel.

[0010]



[0011]

- (hvor ring A representerer en bensenring eller en 6-leddet aromatisk heterosyklisk gruppe; R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe eller en di- C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe; minst én av R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> representerer en metoksygruppe og resten representerer hver for seg et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe eller en di- C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe; R<sup>5</sup> representerer et hydrogenatom eller en elektrontiltrekkende gruppe; og R<sup>6</sup> representerer en alkylgruppe.)

[0012]

- Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en produksjonsmetode for en forbindelse representert ved formel (7), omfattende omsetning av en forbindelse representert ved formel (3) med en forbindelse representert ved formel (4) under oppvarming ved 150°C eller høyere eller i nærvær av en borsyreester

for å tilveiebringe en forbindelse representert ved formel (5) og å omsette den resulterende forbindelse med N,N-diisopropyletylendiamin i nærvær av toluen som definert i krav 1.

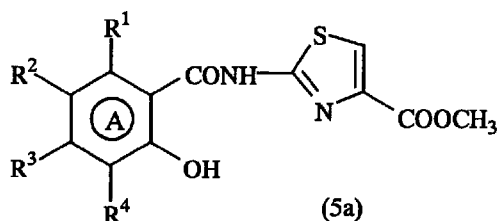
[0013]

- 5 I reaksjonsformelen ovenfor, som viser metoden ifølge foreliggende oppfinnelse, er en forbindelse som er representert ved formel (3) en ny forbindelse og forbindelsen er ekstremt viktig som et mellomprodukt i metoden ifølge oppfinnelsen.

[0014]

- 10 I tillegg, av forbindelsene representert ved formel (5), er en forbindelse hvor  $R^6$  er en metylgruppe, representert ved formel (5a):

[0015]



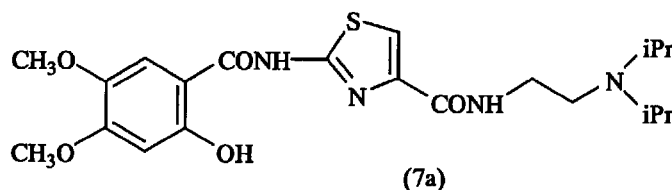
- 15 [0016]

(hvor ring A og  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  de samme som definert ovenfor) en ny forbindelse og forbindelsen er også anvendelig som et mellomprodukt ved metoden ifølge oppfinnelsen.

[0017]

- 20 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en fremstillingsmetode hvor forbindelsen representert ved formel (7a):

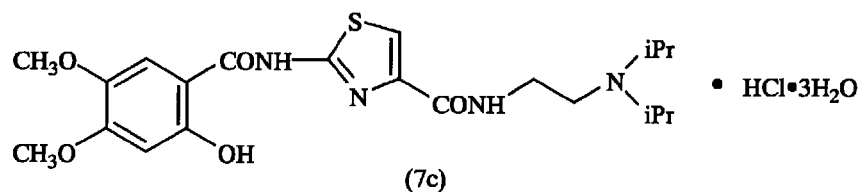
[0018]



[0019]

- 25 blir omdannet til hydrokloridet derav, fulgt av omkrystallisering fra en vandig isopropanolløsning for å gi forbindelsen representert ved formel (7c):

[0020]



[0021]

stabil og effektivt, som definert i krav 7.

5

Virkning ifølge oppfinnelsen

[0022]

Ifølge foreliggende oppfinnelse blir en fenylester, representert ved formel (3), anvendt som et mellomprodukt for å gi en forbindelse representert ved formel (7), som er anvendelig som et enterokineseforbedrende middel, i et høyt utbytte og renhet.

10

Beste metode for å utføre oppfinnelsen

[0023]

I reaksjonsformelen ovenfor, representerer ring A en bensenring eller en 6-leddet aromatisk heterosyklisk gruppe. Den 6-leddede aromatiske heterosykliske gruppen inneholder fortrinnsvis ett eller to atomer valgt fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, og spesifikke eksempler omfatter en pyridinring, en pyrimidinring, en pyrazinring, en oksazolinring og en tiazolinring; en pyridinring er foretrukket. Siden disse heterosykliske gruppene har en metoksygruppe i orto-stilling i forhold til karboksylgruppen, for eksempel som i formelen (1) hvor orto-stillingen i forhold til karboksylgruppen eller karbonylgruppe omfatter et karbonatom. Når stillingen av karboksylgruppen eller karbonylgruppen er definert som 1-stillingen, inkluderer således spesifikke eksempler på den heterosykliske gruppen en 3-pyridylgruppe, en 4-pyridylgruppe, en 5-pyridylgruppe, en 6-pyridylgruppe, en 3,5-pyrimidinylgruppe og en 4,6-pyrimidinylgruppe. Blant disse grupper er en 3-pyridylgruppe, en 4-pyridylgruppe, en 5-pyridylgruppe eller en 6-pyridylgruppe foretrukket. Ring A er helst spesielt en bensenring.

20

[0024]

Minst én av  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er en lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksylnitrogruppe, en aralkoksygruppe eller en aralkoksylnitrogruppe (fortrinnsvis en nitrogruppe). Selv når én til tre av  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  hver er en lavere alkoksygruppe, en lavere alkoksylnitrogruppe, en aralkoksygruppe eller en aralkoksylnitrogruppe (fortrinnsvis en nitrogruppe), blir kun metoksygruppen i 2-stilling i forhold til karboksylgruppen selektivt demetylert.

[0025]

Eksempler på de lavere alkoksygruppene representert ved  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  omfatter en nitrogruppe, en etoksygruppe og en metylendioksygruppe, og eksempler på de lavere alkoksylnitrogruppene omfatter en nitroalkoksylnitrogruppe og en etoksylnitrogruppe. Eksempler på aralkoksygruppene omfatter en bensyloksygruppe, en nitrobensyloksygruppe og en trityloksygruppe, og eksempler på aralkoksylnitrogruppene omfatter en bensyloksylnitrogruppe og en nitrobensyloksylnitrogruppe.

[0026]

Eksempler på de  $C_{1-6}$  alkylgruppene representert ved  $R^1$  til  $R^4$  omfatter  $C_{1-6}$  alkylgrupper, så som for eksempel en metylgruppe, en etylgruppe, en isopropylgruppe og en n-butylgruppe. Eksempler på halogenatomet omfatter et kloratom, et fluoratom, et bromatom og et jodatom; blant disse atomer er et kloratom, et fluoratom eller et bromatom foretrukket. Eksempler på mono-  $C_{1-6}$  alkylaminogrupper omfatter mono- $C_{1-6}$  alkylaminogrupper, så som for eksempel en metylaminogruppe, en etylaminogruppe og en isopropylaminogruppe. Eksempler på di-  $C_{1-6}$  alkylaminogrupper omfatter di- $C_{1-6}$  alkylaminogrupper, så som for eksempel en dimetylaminogruppe, en dietylaminogruppe og en diisopropylaminogruppe.

[0027]

$R^1$  til  $R^4$  er foretrukne når  $R^1$  er et hydrogenatom; minst én av  $R^2$  til  $R^4$  er en lavere alkoksygruppe; og resten av  $R^2$  til  $R^4$  er hver en lavere alkoksygruppe, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe eller en di-  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe.  $R^1$  til  $R^4$  er mer foretrukne når  $R^1$  og  $R^4$  hver er et hydrogenatom;  $R^2$  og  $R^3$  hver er en lavere alkoksygruppe, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe eller en di-  $C_{1-6}$  alkylaminogruppe.  $R^1$  til  $R^4$  er fortsatt mer

foretrukne når  $R^1$  og  $R^4$  hver er et hydrogenatom;  $R^2$  og  $R^3$  hver er en lavere alkoksygruppe og spesielt når  $R^1$  og  $R^4$  hver er et hydrogenatom;  $R^2$  og  $R^3$  hver er en metoksygruppe.

[0028]

- 5 Eksempler på de elektrontiltrekkende gruppene representert ved  $R^5$  omfatter halogenatomer (for eksempel et fluoratom), en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe, en triklormetylgruppe, en cyanogruppe, en acetylgruppe, en sulfonsyregruppe og alkylsulfonsyregrupper. Blant disse grupper er en nitrogruppe spesielt foretrukket.

10 [0029]

Eksempler på alkylgruppen representert ved  $R^6$  omfatter  $C_{1-8}$  alkylgrupper, så som for eksempel en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en n-butylgruppe, en tert-butylgruppe og en 2-etylheksylgruppe.

[0030]

- 15 Hver av reaksjonsprosessene er beskrevet nedenfor.

En forbindelse med formel (1) blir omsatt med en Lewis-syre valgt fra  $BF_3$ ,  $TiCl_4$  og  $AlCl_3$  i esteriske, ketoniske eller amidiske løsningsmidler, med det forbehold at et alkalimetall bromid eller et alkalimetall jodid er samtidig tilstede i tilfellet for  $BF_3$ , for selektivt å demetylere kun metoksygruppen i 2-stilling for å gi en

20 forbindelse med formel (2) i et høyt utbytte.

[0031]

- $BF_3$ ,  $TiCl_4$  og  $AlCl_3$  kan være i form av et solvat eller et hydrat; og  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $TiCl_4$ ,  $AlCl_3$  og  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$  blir fortrinnsvis anvendt. Disse Lewis-syrer er hver fortrinnsvis anvendt i en mengde på 1,1- til 4-ganger mol i forhold til forbindelse
- 25 med formel (I), spesielt 1,1- til 3-ganger mol i forhold til forbindelse med formel (1) gir god balanse mellom reaksjonsselektivitet og effektivitet. Når  $BF_3$  blir anvendt er  $NaBr$ ,  $NaI$ ,  $KBr$ ,  $KI$  eller lignende tilstede i omsetningen for å oppnå selektiv demetylering av metoksygruppen i 2-stilling. Lewis-syrer forskjellig fra disse Lewis-syrer, så som for eksempel  $Sn$ ,  $Mg$  og  $Zn$  Lewis-syrer og  $Ti(OiPr)_4$ ,
- 30 forårsaker ikke demetyleringsreaksjon. Det ovenfor beskrevne alkalimetallsalt blir fortrinnsvis anvendt i en ekvimolar mengde i forhold til Lewis-syren.

[0032]

Reaksjonsløsningsmidlet er et esterisk, ketonisk eller amidisk løsningsmiddel. Anvendelse av en hydrokarbonisk løsningsmiddel så som toluen gir ikke selektivt en forbindelse med formel (2) fordi det også demetylerer en annen metoksygruppe enn metoksigruppen i 2-stilling. Eksempler på esteriske løsningsmidler omfatter etylacetat, metylacetat, butylacetat og isobutylacetat; etylacetat er foretrukket. Eksempler på ketoniske løsningsmiddel omfatter aceton, 2-butanon, sykloheksanon og syklopentanon. Eksempler på amidiske løsningsmidler omfatter dimetylformamid og dimetylacetamid; dimetylformamid er foretrukket. I dette henseende kan i tillegg til disse løsningsmidlene også andre tolueniske løsningsmidler anvendes.

[0033]

Reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved 50 til 150°C i 0,5 til 5 timer, spesielt ved 60 til 80°C i 1 til 3 timer.

[0034]

Ifølge foreliggende oppfinnelse blir bare metoksygruppen i 2-stilling selektivt demetylert for å gi en forbindelse med formel (2) i høyt utbytte på 90% eller mer.

[0035]

En forbindelse med formel (2) blir omsatt med et fenolderivat eller et trifenyfosfittderivat for å gi en forbindelse med formel (3). Når fenolderivatet blir anvendt som et fenyleringsmiddel, blir reaksjonen fortrinnsvis utført i nærvær av tionylklorid, fosforoksyklorid eller lignende. Når trifenyfosfittderivatet blir anvendt som et fenyleringsmiddel, blir reaksjonen fortrinnsvis utført i nærvær av svovelsyre, metansulfonsyre, toluensulfonsyre, trifluormetansulfonsyre eller lignende.

Eksempler på fenolderivater omfatter fenol og para-nitrofenol. Eksempler på trifenyfosfittderivater omfatter trifenyfosfitt og tri-para-nitrofenylfosfitt; trifenyfosfitt er foretrukket.

[0036]

Fenyleringsreaksjonen blir fortrinnsvis utført i et hydrokarbonisk løsningsmiddel så som toluen, xylen og tetralin ved romtemperatur til 150°C i 1 til 24 timer, spesielt ved 90 til 120°C i 2 til 5 timer.

[0037]

En forbindelse med formel (3) blir omsatt med en forbindelse med formel (4) under oppvarming ved 150°C eller høyere, eller i nærvær av en borsyreester for å gi en forbindelse med formel (5) i et ekstremt høyt utbytte.

[0038]

5 Når en forbindelse med formel (3) blir omsatt med en forbindelse med formel (4) under oppvarming ved 150°C eller høyere, er løsningsmidlet fortrinnsvis tetralin, xylen, dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetylsulfoksid. En reaksjonstemperatur lavere enn 150°C forlenger reaksjonstiden. Foretrukket reaksjonstemperatur er 150°C eller høyere, spesielt 150 til 180°C. Reaksjonen  
10 avsluttes etter 2 til 5 timer. Denne metoden tillater at en forbindelse med formel (4) oppnås med høy renhet og utbytte fordi den forårsaker ingen bireaksjoner, til tross for høy reaksjonstemperatur.

[0039]

Borsyreesteren er fortrinnsvis trifenylborat. Anvendelse av trifenylborat  
15 tillater at en forbindelse med formel (4) kan oppnås med høy renhet og i høyt utbytte fordi det forårsaker lite sidereaksjoner. Reaksjonsløsningsmidlet er fortrinnsvis toluen eller xylen. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved 80 til 120°C og avsluttes etter 1 til 5 timer under disse betingelser.

[0040]

20 En forbindelse med formel (5) blir omsatt med N,N-diisopropyletylendiamin (6) i nærvær av toluen for å gi en forbindelse med formel (7).

[0041]

Denne reaksjonen blir utført i toluen for å forårsake lite farge på reaksjonsløsningen. Som et resultat av dette blir ikke oppnådd forbindelse med  
25 formel (7) farget, og dette forenkler etterbehandlingen av den. Anvendelse av xylen eller tetralin som løsningsmiddel pleier å gjøre reaksjonsløsningen brunaktig gul. Denne reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved 50 til 150°C i 1 til 24 timer, spesielt ved 90 til 120°C i 5 til 10 timer.

[0042]

30 En produksjonsmetode for forbindelsen med formel (7c) fra forbindelsen med formel (7a) blir heretter beskrevet. Forbindelsen med formel (7a) kan være til stede i form av forskjellige syreaddisjonssalter; hydrokloridet derav er imidlertid foretrukket. Hydrokloridet er tilstede i form av et anhydrid, et monohydrat eller et

trihydrat; blant disse er trihydratet derav utmerket, spesielt for lagringsstabilitet. Forbindelse med formel (7a) blir omkrystallisert fra en vandig isopropanolløsning for å stabilt og effektivt gi trihydratet derav (7c). Den vandige isopropanolløsningen anvendt har en konsentrasjon på fortrinnsvis 10 til 90%. Forbindelse med formel  
5 (7c) oppnådd ved anvendelse av den vandige isopropanolløsningen er stabil mot fuktighetsendringer, håndtering ved romtemperatur og formulering, og er anvendelig som et farmasøytisk råmateriale.

### Eksempler

10 [0043]

Foreliggende oppfinnelse er så beskrevet mer detaljert med referanse til eksempler. Imidlertid er ikke foreliggende oppfinnelse tilsiktete å være begrenset til disse.

[0044]

15 Eksempel 1

Syntese av 2-hydroksey-4,5-dimetoksybensosyre (2a)

(1) 2,0 g 2,4,5-trimetoksybensosyre (1a) og 1,45 g NaBr ble suspendert i 10 g etylacetat under en strøm av argon, og deretter ble 4,0 g  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  tilsatt dråpevis ved 25°C og blandingen ble varmeomrørt ved 40°C i 3 timer.

20 Reaksjonsblandingen ble avkjølt med is, og 10 ml vann ble deretter tilsatt dråpevis ved 10°C, fulgt av dråpevis tilsetning av 7,5 g vandig 25% (vekt/vekt) natriumhydroksid løsning. Videre ble 10 ml vann tilsatt før omrøring og avfiltrering av et uløselig uorganisk materiale. Til den separerte vandige fasen ble 3,94 g 35% saltsyre tilsatt dråpevis etterfulgt av omrøring i 10 minutter. Den utfelte krystall ble  
25 samlet opp ved filtrering og vasket med vann. Den resulterende krystall ble deretter tørket under redusert trykk ved 60°C for å gi 1,7 g 2-hydroksey-4,5-dimetoksybensosyre (2a) i et utbytte på 91%.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta)$ : 3,71(s,3H), 3,81(s,3H), 6,56(s,1H), 7,17(s,1H), 11,15-11,30(b s,1H), 13,45-13,70(bs,1H)

30 [0045]

(2) 10 g av forbindelsen (1a) ble suspendert i 30 ml etylacetat under en strøm av argon og deretter ble 6,2 ml  $\text{TiCl}_4$  tilsatt dråpevis ved 10 til 15°C under isavkjøling. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til reflux og omrørt i 5 timer.

Denne reaksjonsblandingen ble avkjølt og 4,9 g 35% saltsyre ble deretter tilsatt dråpevis ved 24°C før tilsetning av 30 ml vann, fulgt av varmeomrøring ved 55°C i én time. Den utfellte krystall ble samlet opp ved filtrering og vasket med vann for å gi 12,45 g forbindelse (2a) i form av en våt krystall. En del (6,23 g) av den

5 resulterende våte krystall ble suspendert i 15 ml vann som deretter ble dråpevis tilsatt 3,52 g av en vandig 25% (vekt/vekt) natriumhydroksid løsning ved 18°C, fulgt av varmeomrøring ved 60°C i én time. Til reaksjonsblandingen ble 20 ml etylacetat tilsatt, som deretter gjennomgikk en væske-separeringsoperasjon, fulgt av dråpevis tilsetning av 2,19 g 35% saltsyre til den separerte vandige fasen. Den

10 utfellte krystall ble samlet opp ved filtrering og vasket med vann. De resulterende krystaller ble tørket under redusert trykk ved 60°C for å gi 4,13 g forbindelse (2a) i et utbytte på 88%.

[0046]

(3) 2,12 g forbindelse (1a), 4,82 g  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  og 2,06 g NaBr ble

15 suspendert i 11 ml dimetylformamid (DMF) under en strøm av argon, og ble deretter varmeomrørt ved 100°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling, og 10,4 g 35% saltsyre ble deretter tilsatt dråpevis før tilsetning av 11 ml vann, fulgt av varmeomrøring ved 70°C i én time. De utfellte krystaller ble samlet opp ved filtrering og vasket med vann. De resulterende krystaller ble tørket under

20 redusert trykk ved 60°C for å gi 1,45 g forbindelse (2a) i et utbytte på 73%.

[0047]

(4) 6,28 g  $\text{AlCl}_3$  ble suspendert i 20 g toluen under en strøm av argon, og 20 g DMF ble deretter tilsatt dråpevis ved 26°C før tilsetning av 10,0 g forbindelse

25 (1a), fulgt av varmeomrøring ved 85°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og 5,89 g 35% saltsyre ble deretter tilsatt dråpevis før tilsetning av 17,0 g vann, fulgt av varmeomrøring ved 75°C i én time. De utfellte krystaller ble samlet opp ved filtrering og vasket med vann. De resulterende krystaller ble tørket under redusert trykk ved 60°C for å gi 9,0 g forbindelse (2a) i et utbytte på 96%.

30 [0048]

Sammenligningseksempel 1

(1) Til 1 ml etylacetat ble 200 mg forbindelse (1a) og 387  $\mu\text{L}$  av  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  tilsatt under en strøm av argon, og ble deretter omrørt ved  $25^\circ\text{C}$  i 5 timer.

Reaksjonen forløp imidlertid ikke under disse betingelsene. Reaksjonen forløp heller ikke i det hele tatt ved betingelser på  $50^\circ\text{C}$  i 5 timer ved anvendelse av  
5 acetonitril som løsningsmiddel. Således er det funnet at anvendelse av  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  krever et reagens så som NaBr.

[0049]

(2) I 5,0 g toluen ble 500 mg forbindelse (1a) suspendert under en strøm av argon, og 1,27 g  $\text{TiCl}_4$  ble deretter tilsatt dråpevis ved  $22^\circ\text{C}$ .

10 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $70$  til  $75^\circ\text{C}$  i én time.

Denne reaksjonen demetylerer også metoksygrupper forskjellige fra metoksygruppen i 2-stilling, og tillater således ikke at den ønskede forbindelse oppnås selektivt.

[0050]

15 (3) I 10 ml toluen ble 500 mg 2,4,5-trimetoksybensosyre suspendert under en strøm av argon, og 1,26 g  $\text{AlCl}_3$  ble deretter tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $90$  til  $98^\circ\text{C}$  i 2 timer.

Denne reaksjonen demetylerer også metoksygrupper forskjellige fra metoksygruppen i 2-stilling, og tillater således ikke at den ønskede forbindelse  
20 oppnås selektivt.

Fra sammenlikningseksemplene (2) og (3) ovenfor, er det funnet at kombinasjonen av  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{TiCl}_4$  eller  $\text{AlCl}_3$  og et esterisk, ketonisk eller amidisk løsningsmiddel er viktig for selektivt demetylering av metoksygruppen i 2-stilling.

[0051]

25 Eksempel 2

Syntese av fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a)

(1) I 10 g xylen ble 1,0 g forbindelse (2a) og 522 mg fenol suspendert, og til dette ble 460  $\mu\text{L}$  av  $\text{SOCl}_2$  deretter tilsatt dråpevis før oppvarming med tilbakeløp i 3 timer, fulgt av ytterligere tilsetning av 184  $\mu\text{L}$  of  $\text{SOCl}_2$  og i tillegg  
30 oppvarming med tilbakeløp i én time. Reaksjonsløsningsmidlet ble destillert av, fulgt av tilsetning av metanol til inndampningsresten før omrøring. Den utfellte krystall ble samlet opp ved filtrering for å gi 880 mg fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a) i et ubytte på 64%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\square\delta$ ): 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)

[0052]

(2) I 1,5 g toluen ble 2,35 g  $\text{P}(\text{OPh})_3$ , 1,5 g forbindelse (2a) og 40,3  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  blandet under en strøm av argon, fulgt av oppvarming av reaksjonsblandingen med tilbakeløp før omrøring i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling og 5 g metanol ble deretter tilsatt før omrøring i 30 minutter, fulgt av tilsetning av 2,5 g vann og omrøring i 30 minutter. De utfellte krystaller ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å gi 2,0 g fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a) i et utbytte på 96%.

[0053]

Eksempel 3

Syntese av

2-[(2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoyl)amino]-1,3-tiazol-4-karboksylysyre-metylester (5a)

(1) I 25 g toluen ble 5,0 g fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a), 3,75 g metyl 2-amino-1,3-tiazol-4-karboksylylat (4a) og 5,49 g  $(\text{PhO})_3\text{B}$  suspendert under en strøm av argon, og ble deretter omrørt ved  $100^\circ\text{C}$  i 3 timer. 25 g metanol ble deretter tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen ved  $70^\circ\text{C}$ , fulgt av oppvarming med tilbakeløp i én time. Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling før omrøring ved  $30^\circ\text{C}$  eller lavere i én time, fulgt av oppsamling av de utfellte krystaller ved filtrering. Krystallene ble tørket under redusert trykk ved  $60^\circ\text{C}$  for å gi 6,49 g av monometanolatet av tittelforbindelsen (5a) i et utbytte på 96%. Monometanolatet av tittelforbindelsen (5a) hadde en ekstremt høy renhet på 99,78%, bestemt ved HPLC.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\square\delta$ ): 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)

Tørkingen under redusert trykk ble utført videre ved  $100^\circ\text{C}$  for å gi tittelforbindelsen (5a).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\square\delta$ ): 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)

[0054]

(2) I 500 mg tetralin ble 500 mg fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a) og 433 mg metyl 2-amino-1,3-tiazol-4-karboksylat (4a) suspendert under en strøm av argon, og blandingen ble omrørt ved 175°C i 3 timer. Etter avkjøling ble metanol tilsatt dertil, fulgt av omrøring i én time. De utfellte krystaller ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk ved 60°C for å gi 620 mg av monometanolatet av tittelforbindelsen (5a) i et utbytte på 92%.

[0055]

Eksempel 4

Syntese av

2-[(2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoyl)amino]-1,3-tiazol-4-karboksylysyre-metylester (5a)

(1) I 2,5 g xylen ble 500 mg fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a), 288 mg metyl 2-amino-1,3-tiazol-4-karboksylat (4a) og 204 µL of (MeO)<sub>3</sub>B suspendert under en strøm av argon, som deretter ble oppvarmet til tilbakeløp (ved 140°C) i 3 timer. Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling og 5 g metanol ble deretter tilsatt dråpevis, fulgt av oppvarmning til tilbakeløp i én time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt med is og deretter omrørt i én time, fulgt av oppsamling av den utfellte krystall ved filtrering. Krystallen ble tørket under redusert trykk ved 80°C i én time for å gi 505 mg monometanolatet av tittelforbindelsen (5a) i et utbytte på 80%.

[0056]

(2) Reaksjonen ble utført som beskrevet i (1), ved anvendelse av xylen (140°C) eller tetralin (175°C) som et løsningsmiddel og ved anvendelse av (PhO)<sub>3</sub>B istedenfor (MeO)<sub>3</sub>B, for å gi monometanolatet av tittelforbindelsen (5a) i utbytter på henholdsvis 85% eller 67%.

[0057]

Resultatene av (1) og (2) viser at reaksjonen helst blir utført ved 80 til 120°C, i nærvær av (PhO)<sub>3</sub>B.

[0058]

Sammenligningseksempel 3

I 250 mg xylen ble 250 mg fenyl 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoat (3a) og 144 mg metyl 2-amino-1,3-tiazol-4-karboksylat (4a) suspendert under en strøm av

argon, og ble deretter oppvarmet med tilbakeløp (ved 140°C) i 7 timer.

Reaksjonen ble ikke fullført. Etter avkjøling ble metanol tilsatt, fulgt av omrøring i én time. De utfellte krystaller ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk ved 60°C for å gi 170 mg samme forbindelse (5a) som den i Eksempel 4 i et utbytte på 55%.

Resultatene av Sammenligningseksempel 3 og Eksempel 3(3) viser at reaksjonen av forbindelse (3a) og forbindelse (4a) ved oppvarmning helst blir utført ved 150°C eller høyere.

[0059]

#### 10 Eksempel 5

Syntese av 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensosyre 4-nitrofenylester (3a)

I 5,0 g toluen ble 2,2 g tris(4-nitrofenyl)fosfitt, 1,0 g 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensosyre og 11 µl of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> blandet under en strøm av argon, fulgt av oppvarmning av reaksjonsblandingen til tilbakeløp før omrøring i 2 timer. Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling og 5 ml metanol ble deretter tilsatt ved 40°C før omrøring i 30 minutter, fulgt av oppsamling de utfellte krystaller ved filtrering, fulgt av tørking under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (3a) i et utbytte på 60%.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 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)

[0060]

#### Eksempel 6

Syntese av

2-[(2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoyl)amino]-1,3-tiazol-4-karboksylysyre-metylester (5a)

I 1 ml xylen ble 200 mg 2-hydroksy-4,5-dimetoksybensosyre 4-nitrofenylester og 119 mg 2-amino-1,3-tiazol-4-karboksylysyre-metylester suspendert under en strøm av argon, og ble deretter ble omrørt ved 130°C i 12 timer.

Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling og 1 ml metanol ble deretter tilsatt, fulgt av oppvarmning med tilbakeløp i én time. Den resulterende reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling, fulgt av oppsamling av de utfellte krystaller ved filtrering ved 30°C, eller lavere, før tørking under redusert trykk for å gi 180 mg av tittelforbindelsen (5a) i et utbytte på 80%.

[0061]

Eksempel 7

Syntese av

N-[2-(diisopropylamino)etyl]-2-[(2-hydroksy-4,5-dimetoksybensoyl)amino]-1,3-tiazo

5 l-4-karboksamid (forbindelse 7a)

I 30 ml toluen ble 10,81 g forbindelse (5a), oppnådd i Eksempel 4, suspendert og diisopropyletylendiamin (6) ble deretter tilsatt dråpevis ved 70°C under en strøm av argon, fulgt av varmeomrøring ved 100°C i 5 timer.

Reaksjonsblandingen fikk stå til avkjøling og 20 ml av en vandig 10% (vekt/vekt) 10 natriumklorid løsning ble deretter tilsatt ved 75°C for å utføre en ekstraksjonsoperasjon. Denne operasjonen ble gjentatt én gang til. Etter fjerning av den vandige fasen ble toluen fjernet under redusert trykk, fulgt av fortykning av inndampningsresten med 38 ml 80% vandig (volum/volum) 2-propanol. Dertil ble 9,22 g 35% saltsyre dråpevis tilsatt for å felle ut hydrokloridet av forbindelse (7a). 15 De utfellte krystaller ble samlet opp ved filtrering og vasket med 2-propanol og deretter tørket under redusert trykk ved 50°C for å gi 14,45 g av hydrokloridet av forbindelse (7a) i et utbytte på 97%.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,δ): 1,32(d,6H,J=6,4Hz), 1,35(d,6H,J=6,4Hz), 3,16-3,19(m,2H), 3,5 9-3,67(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= 20 5,9Hz), 9,70(s,1H), 11,80(s,1H), 12,05-12,15(bs,1H)

[0062]

Sammenligningseksempel 5

Reaksjonen ble utført på samme måte som den i Eksempel 7 bortsett fra 25 anvendelse av xylen eller tetralin som løsningsmiddel. Som et resultat av dette pleide reaksjonsvæsken å bli farget brunaktig gul ved anvendelse av xylen eller tetralin, selv om anvendelse av toluen gjorde væsken fargeløs eller blekgul.

[0063]

Eksempel 8

Syntese av forbindelse (7)

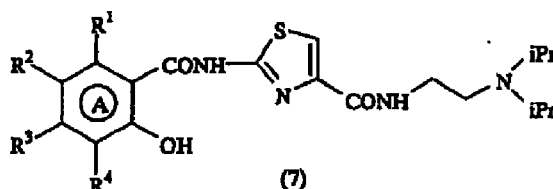
30 I 8 ml 20% vandig 2-propanolløsning ble 2,0 g forbindelse (7a) suspendert og deretter varmeomrørt til fullstendig oppløsning. Den resulterende løsningen fikk stå til avkjøling under kontinuerlig omrøring hvor krystallene fellte ut ved en intern temperatur på 20°C og ble samlet opp ved filtering og vasket med 20% vandig

2-propanolløsning. Krystallene ble tørket under redusert trykk ved 50°C for å gi 1,8 g forbindelse (7c) i et utbytte på 90%.

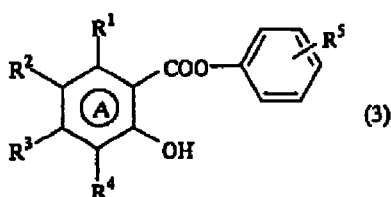
Ved måling av vanninnholdet ved anvendelse av Karl Fischer metoden, ble de resulterende krystaller ( $\text{HCl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) funnet å ha en verdi på 9,99 til 10,06%,  
5 sammenlignet med en teoretisk verdi of 9,98%, hvilket indikerer at det er et trihydrat. Forbindelsen var stabil uten å vise noe som helst forandring i kvaliteten på grunn av temperaturforandring og håndtering ved romtemperatur.

## PATENTKRAV

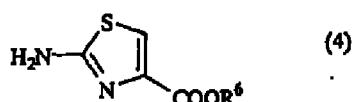
1. Fremstillingsmetode for en forbindelse representert ved formel (7):



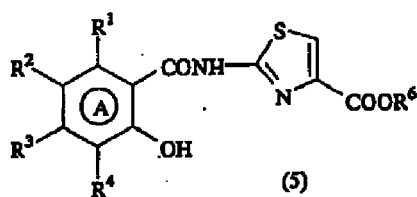
- 5 (hvor ring A representerer en benzenring eller en 6-leddet aromatisk heterocyklisk gruppe; R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe, eller en di-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe; og minst én av R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> representerer en metoksygruppe og resten representerer hver et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, et
- 10 halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe, eller en di-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe), karakterisert ved at det omfatter omsetning av en forbindelse representert ved formel (3):



- 15 (hvor ring A og R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er som definert ovenfor; og R<sup>5</sup> representerer et hydrogenatom eller en elektrontiltrekkende gruppe valgt fra et halogenatom, en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe, en triklormetylgruppe, en cyanogruppe, en acetylgruppe, en sulfonsyregruppe og en alkylsulfonsyregruppe) med en forbindelse representert ved formel (4):

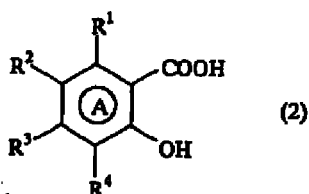


- 20 (hvor R<sup>6</sup> representerer en alkylgruppe) under oppvarming ved 150°C eller høyere eller i nærvær av en borsyreester for å gi en forbindelse representert ved formel (5):



(hvor ring A og  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^6$  er som defineret ovenfor); og omsetning av den resulterende forbindelse med N,N-diisopropyletylendiamin i nærvær av toluen.

- 5 2. Fremstillingsmetode ifølge krav 1, hvor forbindelsen representert ved formel (3) fremstilles ved omsetning av en forbindelse representert ved formel (2):

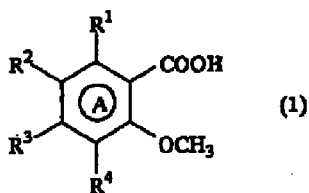


- (hvor ring A representerer en benzenring eller en 6-leddet aromatisk heterocyklisk gruppe;  $R^1$  representerer et hydrogenatom, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- $C_{1-6}$  alkylaminogruppe eller en di- $C_{1-6}$  alkylaminogruppe; og minst én av  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  representerer en metoksygruppe og resten representerer hver et hydrogenatom, en  $C_{1-6}$  alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono- $C_{1-6}$  alkylaminogruppe eller en di- $C_{1-6}$  alkylaminogruppe) med et fenolderivat valgt fra fenol og para-nitrofenol eller et trifenyfosfittderivat valgt fra trifenyfosfitt og tri-para-nitrofenylfosfitt.

3. Fremstillingsmetode ifølge krav 2, hvor trifenyfosfittderivatet omsettes i nærvær av en syre.

20

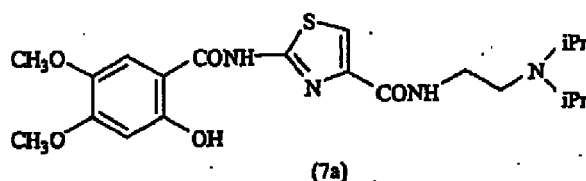
4. Fremstillingsmetode ifølge krav 2, hvor forbindelsen representert ved formelen (2) fremstilles ved omsetning av en forbindelse representert ved formel (1):



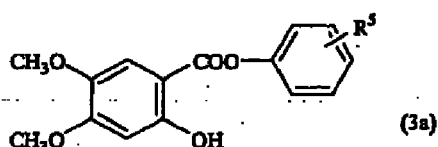
(hvor ring A representerer en benzenring eller en 6-leddet aromatisk heterocyklisk

gruppe; R<sup>1</sup> representerer et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe eller en di-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe; og minst én av R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> representerer en metoksygruppe og resten representerer hver et hydrogenatom, en C<sub>1-6</sub> alkylgruppe, et halogenatom, en nitrogruppe, en aminogruppe, en mono-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe eller en di-C<sub>1-6</sub> alkylaminogruppe) med en Lewis-syre valgt fra BF<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> og AlCl<sub>3</sub>, i esteriske, ketoniske eller amidiske løsningsmidler valgt fra etylacetat, metylacetat, butylacetat, isobutylacetat, aceton, 2-butanon, cykloheksanon, cyklopentanon, dimetylformamid og dimetylacetamid, med det forbehold at et alkalimetallbromid eller et alkalimetalljodid er samtidig tilstede når Lewis-syren er BF<sub>3</sub>.

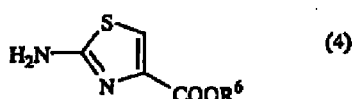
5. Fremstillingsmetode ifølge krav 1 av en forbindelse representert ved formel (7a):



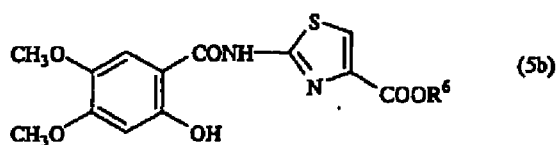
eller et hydroklorid derav, omfattende: omsetning av en forbindelse representert ved formel (3a):



(hvor R<sup>5</sup> representerer et hydrogenatom eller en elektrontiltrekkende gruppe valgt fra et halogenatom, en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe, en triklorometylgruppe, en cyanogruppe, en acetylgruppe, en sulfonsyregruppe og en alkylsulfonsyregruppe) med en forbindelse representert ved formel (4):

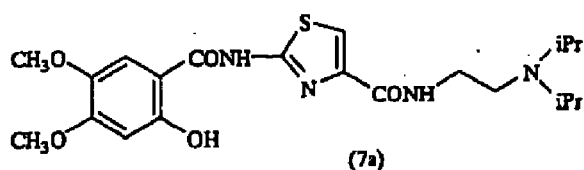


(hvor R<sup>6</sup> representerer en alkylgruppe) under oppvarming ved 150°C eller høyere eller i nærvær av en borsyreester for å gi en forbindelse representert ved formel (5b):

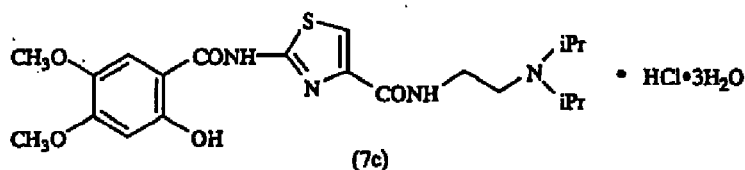


(hvor  $R^6$  er som defineret ovenfor); og derefter omsetning av den resulterende forbindelse med N,N-diisopropyletylendiamin i nærvær av toluen.

- 5 6. Fremstillingsmetode ifølge krav 1, videre omfattende omdannelse av en forbindelse med formel (7a):

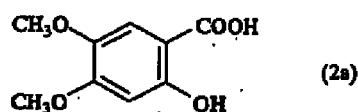


til et hydroklorid derav, fulgt av omkrystallisering fra en vandig isopropanolløsning for å danne trihydratet derav, representert ved formel (7c):



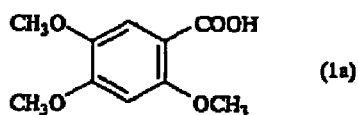
10

7. Fremstillingsmetode ifølge krav 5, hvor forbindelsen representert ved formel (3a) oppnås ved omsetning av en forbindelse representert ved formel (2a):



- 15 med et fenolderivat valgt fra fenol og para-nitrofenol eller et trifenylfosfittderivat valgt fra trifenylfosfitt og tri-para-nitrofenylfosfitt.

8. Fremstillingsmetode ifølge krav 7, hvor forbindelsen representert ved formel (2a) oppnås ved omsetning av en forbindelse representert ved formel (1 a):



20

- med en Lewis-syre valgt fra  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  og  $\text{AlCl}_3$  i esteriske, ketoniske eller amidiske løsningsmidler valgt fra etylacetat, metylacetat, butylacetat, isobutylacetat, aceton, 2-butanon, cykloheksanon, cyklopentanon, dimetylformamid og dimetylacetamid, med det forbehold at et alkalimetallbromid
- 5 eller et alkalimetalljodid er samtidig tilstede når Lewis-syren er