



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 14 635 T2** 2004.03.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 994 108 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 14 635.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP98/02764**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 928 606.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/058918**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.06.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.03.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 277/56**
C07D 277/46, C07D 417/12

(30) Unionspriorität:

18184497	24.06.1997	JP
25010697	01.09.1997	JP

(73) Patentinhaber:

Zeria Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

**Wächtershäuser, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 80333 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**NAGASAWA, Ltd., Masaaki; -Zeria Pharmaceutical
Co., Osato-gun, JP; NISHIOKA, Ltd., Hiroyasu;
-Zeria Pharmaceutical Co., Osato-gun, JP;
SUZUKI, Ltd., Takanori; -Zeria Pharmaceutical Co.,
Osaato-gun, JP; NAGANO, Ltd., Eiichi; -Zeria
Pharmaceutical Co., Osat, JP; ISHII, Ltd.,
Katsuyuki; -Zeria Pharmaceutical Co., Osato-gun,
JP; NAKAO, Ltd., Ryu; -Zeria Pharmaceutical Co.,
Osato-gun, JP**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-HYDROXYBENZAMIDDERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Endung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen von 2-Hydroxybenzamid-Derivaten, die als Pharmazeutika oder Zwischenprodukte brauchbar sind.

STAND DER TECHNIK

[0002] J. Maillard et al., Bulletin de la Société Chimique de France, Nr. 8, 1966, Seiten 2525-2529, offenbaren die Demethylierung von o-Methoxybenzamid-Derivaten mit Ethanolamin,

[0003] Es ist bekannt, dass 2-Hydroxybenzoylaminothiazol-Derivate mit einer Hydroxylgruppe in der 2-Position am Benzolring Wirkungen hinsichtlich der Verbesserung der gastrointestinalen Dysmotilität zeigen, was sie brauchbar macht als vorbeugende oder therapeutische Mittel für verschiedene Arten der gastrointestinalen Dysmotilität (WO96/36619). Von solchen 2-Hydroxybenzoylaminothiazol-Derivaten hat 2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazol besonders ausgezeichnete Wirkungen hinsichtlich der Verbesserung der gastrointestinalen Dysmotilität und ist so brauchbar als ein Pharmazeutikum.

[0004] Gemäß der Beschreibung der obigen WO96/36619 wird das 2-Hydroxybenzoylaminothiazol-Derivat nach dem folgenden Verfahren hergestellt. Als Ausgangsmaterial dienende 2-Hydroxybenzoesäure wird einer Kondensationsreaktion mit 2-Amino-4-alkoxycarbonyl-1,3-thiazol unterworfen (Stufe 1). Dann wird die Alkoxy-carbonylgruppe des Thiazolrings amidiert (Stufe 2).

[0005] Ist die Carboxygruppe der 2-Hydroxybenzoesäure jedoch durch den Einsatz eines Kondensationsmittels oder eines Halogenierungsmittels aktiviert, um die oben beschriebene Reaktion der Stufe 1 auszuführen, dann tritt häufig eine Polymerisation auf was die Herstellung des Zielproduktes erschwert. Um dieses Problem zu vermeiden, ist ein vorstellbares Verfahren im Falle der Amidierung der 2-Hydroxybenzoesäure (Stufe 1) folgendes. Die Hydroxygruppe in der 2-Position des Benzolrings von 2-Hydroxybenzoesäure (im Folgenden als "die 2-Hydroxygruppe" bezeichnet) wird geschützt und dann mit einer Verbindung mit einer Aminogruppe umgesetzt, woraufhin die Entfernung der Schutzgruppe erfolgt. Beispiele der Schutzgruppe für die 2-Hydroxygruppe, die bei dem vorliegenden Verfahren eingesetzt werden, schließen bekannte Schutzgruppen ein, wie eine Alkylgruppe, eine Allylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Tetrahydropyranylgruppe und eine Silylgruppe. Von diesen wird eine Alkylgruppe allgemein benutzt. Zur Entfernung der Schutzgruppe kann eine bekannte Desalkylierungsreaktion ausgeführt werden (Umwandlung einer Alkoxygruppe in eine 2-Hydroxygruppe). Beispiele bekannter Desalkylierungsreaktionen schließen solche unter Einsatz saurer Reagenzien, wie Brönsted-säuren, wie Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure und Trifluoressigsäure, Lewissäuren, wie Bortribromid und Aluminiumchlorid (häufig einzeln oder in Kombination mit Alkylschwefeln eingesetzt), Pyridinhydrochlorid und Bromwasserstoffsäure-Essigsäure-Lösung; Reaktionen unter Einsatz alkalischer Reagenzien, wie Natriummethoxid, Natriumcyanid, Lithiumdiphenylphosphin und Lithiumchlorid; Reaktionen unter Einsatz von Silicium-Reagenzien, wie Trimethylsilyliodid, und Hydrierungs-Reduktion, wie katalytische Reduktion, ein.

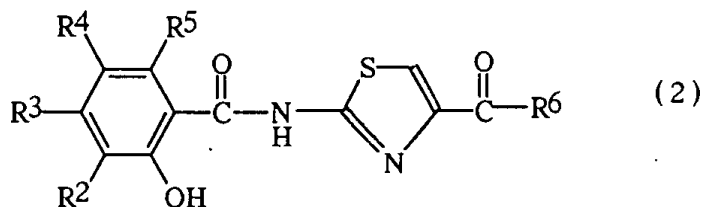
[0006] Mit diesen bekannten Reaktionen zur Entfernung der Schutzgruppe ist eine selektive Desalkylierung in der 2-Position jedoch für eine Verbindung schwierig, die einen Substituenten, wie eine Alkoxygruppe oder eine Estergruppe, in einer anderen Position als der geschützten 2-Hydroxy-Position des Benzolrings, bei der Hydroxy geschützt ist (im Folgenden als "die geschützte 2-Hydroxygruppe" bezeichnet) aufweist. Insbesondere im Falle einer Umsetzung unter Einsatz eines alkalischen Reagenz kann Solvolyse und eine Nebenreaktion durch eine Base auftreten, und wenn eine 2-substituierte N-Thiazolylbenzamid-Verbindung eingesetzt wird, die ein Katalysatorgift, wie Schwefelatome, im Substrat enthält, dann kann eine Hydrierungsreduktion nicht vollständig ausgeführt werden. Es besteht daher noch immer ein Bedarf an einem Verfahren zum wirksamen Herstellen eines 2-Hydroxybenzamid-Derivats, bei dem die geschützte 2-Hydroxygruppe selektiv desalkyliert wird, ohne andere Substituenten am Benzolring zu beeinflussen und ohne eine Nebenreaktion zu verursachen.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

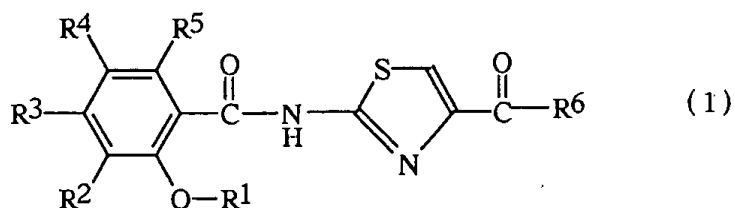
[0007] In Anbetracht des Vorstehenden haben die Erfinder ausgedehnte Untersuchungen hinsichtlich eines Verfahrens zum Herstellen eines 2-Hydroxybenzamid-Derivats ausgeführt und festgestellt, dass beim Umsetzen einer 2-substituierten Benzamidverbindung, erhalten aus der Reaktion zwischen einer 2-substituierten Benzoessäure und einer Verbindung mit einer Aminogruppe, mit einem sekundären Amin oder einem tertiären Amin, die geschützte 2-Hydroxygruppe selektiv und ohne Verursachen einer Nebenreaktion von der Schutzgruppe befreit und in eine Hydroxygruppe überführt wird, wobei andere Substituenten am Benzolring nicht beeinflusst werden, und wenn es Substituenten an anderen Stellen als dem Benzolring gibt, dann werden auch solche Substituenten nicht beeinflusst. Sie haben auch festgestellt, dass beim Umsetzen einer 2-substituierten

Benzamidverbindung mit einem primären Amin in Anwesenheit eines polaren Lösungsmittels die Entfernung der Schutzgruppe von der geschützten 2-Hydroxygruppe und die Amidierung parallel ablaufen, wodurch industriell und vorteilhaft eine brauchbare Verbindung erhalten wird, die als das oben beschriebene vorbeugende und therapeutische Mittel für gastrointestinale Dysmotilität dient. Die vorliegende Erfindung wurde auf der Grundlage dieser Feststellungen gemacht.

[0008] Die vorliegende Erfindung schafft ein Verfahren zum Herstellen eines 2-Hydroxybenzamid-Derivats der Formel (2):

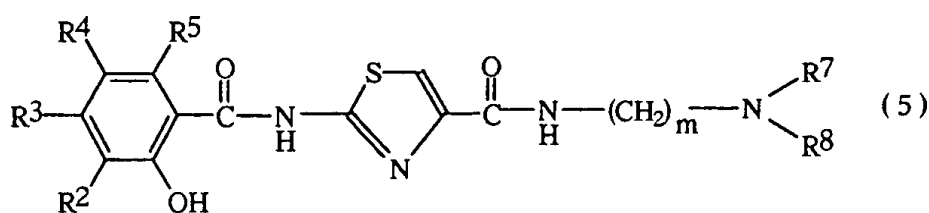


worin R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkylsulfonylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyangruppe, eine mono- oder di-niedere Alkylaminogruppe, oder eine mono- oder di-niedere Alkylcarbonylgruppe repräsentieren oder R^2 und R^3 können miteinander unter Bildung einer Methylendioxygruppe verbunden sein; R^5 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkylsulfonylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyangruppe, eine mono- oder di-niedere Alkylaminogruppe oder eine mono- oder di-niedere Alkylcarbonylgruppe repräsentiert, und R^6 eine Hydroxygruppe, eine niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe repräsentiert, wobei das Verfahren gekennzeichnet ist durch Umsetzen einer 2-substituierten Benzamidverbindung der Formel (1):

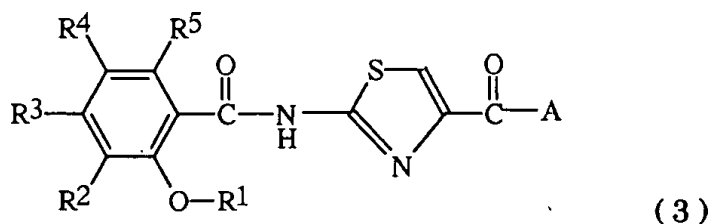


worin R^1 eine substituierte oder unsubstituierte niedere Alkylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Benzylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Tetrahydropyranlylgruppe repräsentiert, und R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben genannten Bedeutungen haben, mit einem sekundären Amin oder einem tertiären Amin.

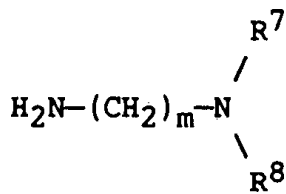
[0009] Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Verfahren zum Herstellen eines 2-Hydroxybenzamid-Derivats der Formel (5):



worin R^2 , R^3 , R^4 und R^6 die oben genannten Bedeutungen haben, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe repräsentieren und m eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 repräsentiert, wobei das Verfahren gekennzeichnet ist durch Umsetzen einer 2-substituierten Benzamidverbindung der Formel (3):



worin A eine Hydroxylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe repräsentiert, und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben genannten Bedeutungen haben, mit einem primären Amin der Formel



worin m, R⁷ und R⁸ die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels.

BESTE ART DER AUSFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0010] In der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff "niedere" eine lineare, verzweigte oder cyclische Kohlenstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Demgemäß bezieht sich der Begriff "niedere Alkylgruppe" auf lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Spezifische Beispiele solcher Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Cyclobutyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, Isopentyl, tert-Pentyl, 1,2-Dimethylpropyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, Cyclopentyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, Isohexyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Methyl-1-ethylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl und Cyclohexyl ein. Von diesen sind lineare oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bevorzugter.

[0011] Der Begriff "niedere Alkoxygruppe" bezieht sich auf lineare, verzweigte oder cyclische Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Spezifische Beispiele solcher Alkoxygruppen schließen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopropoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, Cyclobutoxy, Pentyloxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, Isopentyloxy, tert-Pentyloxy, 1,2-Dimethylpropoxy, Neopentyloxy, 1-Ethylpropoxy, Cyclopentyloxy, Hexyloxy, 1-Methylpentyloxy, 2-Methylpentyloxy, 3-Methylpentyloxy, Isohexyloxy, 1-Ethylbutoxy, 2-Ethylbutoxy, 1,1-Dimethylbutoxy, 1,2-Dimethylbutoxy, 1,3-Dimethylbutoxy, 2,2-Dimethylbutoxy, 2,3-Dimethylbutoxy, 3,3-Dimethylbutoxy, 1-Methyl-1-ethylpropoxy, 1-Ethyl-2-methylpropoxy, 1,1,2-Trimethylpropoxy, 1,2,2-Trimethylpropoxy und Cyclohexyloxy ein. Von diesen sind lineare oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bevorzugter.

[0012] In Formel (1) bezieht sich der Begriff "eine substituierte oder unsubstituierte niedere Alkylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Allylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Benzylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Tetrahydropyranylgruppe" auf die oben beschriebene niedere Alkylgruppe selbst oder eine niedere Alkylgruppe mit ein oder mehreren Substituenten, eine Allylgruppe selbst oder eine Allylgruppe mit ein oder mehreren Substituenten, eine Benzylgruppe selbst oder eine Benzylgruppe mit ein oder mehreren Substituenten oder eine Tetrahydropyranylgruppe selbst oder eine Tetrahydropyranylgruppe mit ein oder mehreren Substituenten. Es kann irgendeine Alkyl-, Allyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe benutzt werden, solange eine solche Gruppe durch die Reaktion der vorliegenden Erfindung entfernt werden kann, und von diesen wird die oben beschriebene niedere Alkylgruppe selbst vorzugsweise eingesetzt.

[0013] Die Substituentengruppe, auf die in "eine substituierte oder unsubstituierte niedere Alkylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Allylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Benzylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Tetrahydropyranylgruppe" Bezug genommen ist, kann irgendeine Gruppe sein, solange sie vorteilhaft in der Umsetzung der vorliegenden Erfindung eingesetzt wird. Spezifische Beispiele einer solchen Gruppe schließen die obige niedere Alkylgruppe selbst, die obige niedere Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe und eine Hydroxygruppe ein.

[0014] In der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Begriff "Halogenatom" auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0015] Der Begriff "niedere Alkylsulfonylgruppe" bezieht sich auf lineare, verzweigte oder cyclische Alkylsulfonylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Spezifische Beispiele solcher Gruppen schließen Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, Propylsulfonyl-, Isopropylsulfonyl-, Butylsulfonyl-, Isobutylsulfonyl-, sec-Butylsulfonyl- und tert-Butylsulfonylgruppen ein.

[0016] Der Begriff "mono- oder di-niedere Alkylaminogruppe" bezieht sich auf Aminogruppen, die mit einer oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind. Spezifische Beispiele solcher Gruppen schließen ein Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, Cyclopropylamino, Butylamino, Isobutylamino, sec-Butylamino, tert-Butylamino, Cyclobutylamino, Pentylamino, 1-Methylbutylamino, 2-Methylbutylamino, Isopentylamino, tert-Pentylamino, 1,2-Dimethylpropylamino, Neopentylamino, 1-Ethylpropylamino, Cyclopentylamino, Hexylamino, 1-Methylpentylamino, 2-Methylpentylamino, 3-Methylpentylamino, Isohexylamino, 1-Ethylbutylamino; 2-Ethylbutylamino, 1,1-Dimethylbutylamino, 1,2-Dimethylbutylamino, 1,3-Dimethylbutylamino, 2,2-Dimethylbutylamino, 2,3-Dimethylbutylamino, 3,3-Dimethylbutylamino, 1-Methyl-1-ethylpropylamino, 1-Ethyl-2-methylpropylamino, 1,1,2-trimethylpropylamino, 1,2,2-Trimethylpropylamino, Cyclohexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Diisopropylamino, Dibutylamino, Diisobutylamino, Methylethylamino, Methylpropylamino, Methylisopropylamino, Methylbutylamino, Methylisobutylamino, Methyl-sec-butylamino, Methyl-tert-butylamino, Methylcyclobutylamino, Methyl-

pentylamino, Methylcyclopentylamino, Methylhexylamino, Ethylpropylamino, 1-Ethylisopropylamino, Ethylbutylamino, Ethylisobutylamino, Ethyl-sec-butylamino, Ethyl-tert-butylamino, Ethylcyclobutylamino, Ethylpentylamino, Ethylneopentylamino, Ethylcyclohexylamino, Propylisopropylamino, Propylbutylamino, Propylisobutylamino, Propyl-sec-butylamino, Propyl-tert-butylamino, Propylcyclobutylamino, Propylpentylamino, Propylisopentylamino, Propyl-tert-pentylamino, Propylcyclohexylamino, Isopropylbutylamino, Isopropylisobutylamino, Isopropyl-secbutylamino, Isopropylpentylamino, Butylisobutylamino, Butyl-sec-butylamino, Butyl-tertbutylamino, Butylcyclobutylamino, Butylpentylamino, Butylisopentylamino, Butyl-tertpentylamino, Butylneopentylamino, Butyl-(1-ethyl)propylamino, Butylcyclopentylamino, Butylhexylamino, Butylisohexylamino, Butylcyclohexylamino, Isobutyl-sec-butylamino, Isobutylpentylamino, Isobutylisopentylamino, Isobutylneopentylamino, Isobutylhexylamino, Isobutylisohexylamino, sec-Butylisopentylamino, sec-Butylneopentylamino, sec-Butylhexylamino, tert-Butylpentylamino, tert-Butylisopentylamino, tert-Butylhexylamino, Cyclobutylpentylamino, Cyclobutylisopentylamino, Cyclobutylhexylamino, Cyclobutylisohexylamino, Pentylneopentylamino, Pentylcyclopentylamino, Pentylhexylamino, Pentylisohexylamino, Pentylcyclohexylamino und Isohexylcyclohexylamino. Von diesen sind Aminogruppen, die mit ein oder zwei linearen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, am meisten bevorzugt.

[0017] Der Begriff "mono- oder di-niedere Alkylcarbonylaminogruppe" bezieht sich auf Aminogruppen, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylcarbonylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sind. Spezifische Beispiele solcher Gruppen schließen ein Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino, Isobutyrylamino, Cyclopropylcarbonylamino, Valerylamino, Isovalerylamino, sec-Butylcarbonylamino, Pivaloylamino, Cyclobutylcarbonylamino, Pentylcarbonylamino, 1-Methylbutylcarbonylamino, 2-Methylbutylcarbonylamino, Isopentylcarbonylamino, tert-Pentylcarbonylamino, 1,2-Dimethylpropylcarbonylamino, Neopentylcarbonylamino, 1-Ethylpropylcarbonylamino, Cyclopentylcarbonylamino, Hexylcarbonylamino, 1-methylpentylcarbonylamino, 2-Methylpentylcarbonylamino, 3-Methylpentylcarbonylamino, Isohexylcarbonylamino, 1-Ethylbutylcarbonylamino, 2-Ethylbutylcarbonylamino, 1,1-Dimethylbutylcarbonylamino, 1,3-Dimethylbutylcarbonylamino, 2,2-Dimethylbutylcarbonylamino, 2,3-Dimethylbutylcarbonylamino, 3,3-Dimethylbutylcarbonylamino, 1-Methyl-1-ethylpropylcarbonylamino, 1-Ethyl-2-methylpropylcarbonylamino, 1,1,2-Trimethylpropylcarbonylamino, 1,2,2-Trimethylpropylcarbonylamino, Cyclohexylcarbonylamino, Diacetylamino, Dipropionylamino, Dibutyrylamino, Diisobutyrylamino, Divalerylamino, Diisovalerylamino, Acetylpropionylamino, Acetylbutyrylamino, Acetylisobutyrylamino, Acetylvalerylamino, Propionylbutyrylamino, Propionylisobutyrylamino, Propionylvalerylamino, Butyrylisobutyrylamino, Butyrylvalerylamino und Isobutyrylvalerylamino. Von diesen werden Aminogruppen, die mit ein oder zwei linearen oder verzweigten Alkylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, vorzugsweise eingesetzt.

[0018] Es kann irgendein sekundäres Amin oder tertiäres Amin für die Herstellung einer Verbindung der Formel (2) benutzt werden, solange es nicht die anderen Substituenten, die an der 2-substituierten Benzamidverbindung (1) vorhanden sind, beeinflusst, Es kann, z. B. ein sekundäres oder tertiäres Amin mit einer Aminogruppe eingesetzt werden, an die eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe gebunden ist. Spezifische Beispiele solcher Amine schließen ein N,N-Di(niederalkyl)amin, N,N-Tri(niederalkyl)amin, N,N-(Niederalkyl)-N-[N'-(niederalkyl)aminoalkyl]amin, N-(Niederalkyl)-N-[N',N'-di(niederalkyl)aminoalkyl]amin, N,N-Di[N'-(niederalkyl)aminoalkyl]amin, N,N-Di[N',N'-di(niederalkyl)aminoalkyl]amin, N-[N'-(Niederalkyl)aminoalkyl]-N-[N',N'-di(niederalkyl)aminoalkyl]amin, N,N,N-Tri[N'-(niederalkyl)aminoalkyl]amin und N,N,N-Tri[N',N'-di(niederalkyl)aminoalkyl]amin.

[0019] Die Umsetzung der 2-substituierten Benzamidverbindung (1) mit einem sekundären oder tertiären Amin wird typischerweise in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis Rückflusstemperatur, vorzugsweise 120°C bis Rückflusstemperatur, ausgeführt. Das Lösungsmittel wird geeigneterweise auf bekannten Lösungsmitteln ausgewählt und eine Mischung von zwei oder mehr Arten von Lösungsmitteln kann benutzt werden, wie erforderlich, Bevorzugte Lösungsmittel sind solche mit einem Siedepunkt von 120°C oder mehr. Von diesen sind polare Lösungsmittel besonders bevorzugt und Amid- oder Sulfoxid-Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen sind am meisten bevorzugt. Nach Abschluss der Umsetzung wird die Zielverbindung isoliert und gereinigt mittels üblicher chemischer Verfahren, wie Filtration, Waschen, Kristallisation, Umkristallisation und Extraktion. Falls erwünscht, können Solvate oder Anlagerungssalze organischer oder anorganischer Säuren hergestellt werden.

[0020] Wie oben beschrieben, reagiert bei der Umsetzung zwischen der 2-substituierten Benzamidverbindung (1) und einem sekundären Amin oder tertiären Amin, selbst wenn die Verbindung (1) eine andere Ester- oder Alkoxygruppe (die die gleiche wie die geschützte 2-Hydroxygruppe sein kann) als die geschützte 2-Hydroxygruppe aufweist, selektiv mit der geschützten 2-Hydroxygruppe zur Entfernung der Schutzgruppe, und sie reagiert nicht mit anderen Substituenten. Selbst in Gegenwart eines Substituenten, wie einer Ester- oder Alkoxygruppe – die durch konventionelle Desalkylierung beeinflusst werden – kann das 2-Hydroxybenzamid-Zielderivat (2) selektiv in hoher Ausbeute hergestellt werden.

[0021] Gemäß dem in der obigen WO96/36619 beschriebenen Verfahren kann die Verbindung der Formel (5)

aus dem 2-Hydroxybenzamid-Derivat (2) hergestellt werden.

[0022] Ein bei der Umsetzung zwischen der Verbindung der Formel (3) und dem primären Amin der Formel (4) eingesetztes polares Lösungsmittel kann in geeigneter Weise aus bekannten Lösungsmitteln ausgewählt werden. Beispiele polarer Lösungsmittel schließen Lösungsmittel mit einem Siedepunkt von 120°C oder mehr ein und von diesen sind Sulfoxid-Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, und Amid-Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid, bevorzugt. Diese polaren Lösungsmittel können als Mischungen in willkürlichen Verhältnissen benutzt werden. Es gibt keine besondere Beschränkung hinsichtlich der Reaktions-temperatur. Vorzugsweise wird die Umsetzung unter Wärme, insbesondere bei einer Temperatur von 120°C oder mehr, ausgeführt. Nach Abschluss der Umsetzung wird die Reaktionsmischung geeigneterweise üblichen chemischen Verfahren unterworfen, einschließlich Filtration, Waschen, Kristallisation, Umkristallisation und Extraktion, um dadurch die Verbindung zu isolieren und zu reinigen. Falls erwünscht, kann ein Säureadditions-salz organischer oder anorganischer Säure oder ein Solvat der so erhaltenen Verbindung, der Zielverbindung der Formel (5), hergestellt werden.

[0023] Gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung erfolgen die Entfernung der Schutzgruppe von einer geschützten 2-Hydroxygruppe und die Amidierung gleichzeitig, und die Verfahrensstufen können daher, verglichen mit dem in der vorerwähnten internationalen Patentveröffentlichung beschriebenen Verfahren oder Kombinationen bekannter Reaktionen, vereinfacht werden. Da keine Nebenreaktionen auftreten, ergibt das Verfahren der vorliegenden Erfindung vorteilhafterweise ein hoch reine Zielverbindung in hoher Ausbeute.

BEISPIELE

[0024] Die vorliegende Erfindung wird nun detaillierter anhand von Beispielen beschrieben, die nicht als die Erfindung einschränkend zu verstehen sind.

Beispiel 1

[0025] Eine Suspension (30 ml) von 2-[N-(2,4,5-Trimetlioxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazol (10,0 g) in N,N-Dimethylacetamid ließ man sich unter Erwärmen bei einer Temperatur von mindestens 150°C auflösen und gab dann Di-n-butylamin (8,8 g) tropfenweise zu der Lösung hinzu und erhitze 5 Stunden lang am Rückfluss. Man ließ sich die Reaktionsmischung abkühlen, goss in eine Mischung von 1 N Chlorwasserstoffsäure (100 ml) und Eiswasser (100 ml) und gab weiter Wasser hinzu. Die so ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und dann einem Lufttrocknen und Trocknen unter veringertem Druck unterworfen, um dadurch Rohkristalle (10,0 g) zu erhalten. Die Kristalle wurden aus 1,4-Dioxan umkristallisiert und ergaben 8,9 g von 2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazol (Ausbeute: 82,3%) Schmelzpunkt: 218–220°C

[0026] $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$: 1,31(3H, t), 3,57(4H, s), 3,78(3H, s), 3,83(3H, s), 4,30(2H, q), 6,61(1H, s), 7,65(1H, s), 8,12(1H, s), 11,75(1H, s), 12,42(1H, s)

[0027] IR(KBr) cm^{-1} : 3229, 3113, 1728, 1643, 1556, 1518, 1273, 1232, 1213

Beispiel 2

[0028] Eine Suspension (6 ml) von 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazol (3,0 g) in Dimethylsulfoxid wurde unter Erwärmen gelöst und N-Methyl-N-hexylamin (2,3 g) wurde tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben und für 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man ließ sich die Reaktionsmischung abkühlen, goss in eine Mischung von 1 N Chlorwasserstoffsäure (30 ml) und Eiswasser (30 ml) und gab weiter Wasser hinzu. So ausgefallene Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, um dadurch Rohkristalle zu erhalten. Die Kristalle wurden aus 1,4-Dioxan umkristallisiert und es wurden 2,1 g von 2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazol (Ausbeute: 64,6%) erhalten.

Beispiel 3

[0029] Eine Suspension (1,5 ml) von 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazol (732 ml) und N,N-Diisopropyl-N'-methylethylendiamin (1,60 g) in Dimethylacetamid wurde 5 Stunden lang bei 140°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden eine wässrige Lösung von Kaliumhydrogensulfat, eine geringe Menge Ethylacetat und eine geringe Menge Isopropylether zum Ausfällen von Kristallen hinzugegeben. Die so ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und getrocknet und man erhielt 601 mg von 2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazol (Ausbeute: 86%)

Beispiel 4

[0030] Herstellung von 2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylamincethyl)amino-carbonyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

Stufe 1

[0031] Herstellung von 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-methoxycarbonyl-1,3-thiazol

[0032] 2,4,5-Trimethoxybenzoesäure (500 g) wurden in getrocknetem Toluol (2 l) suspendiert und zu dieser Suspension wurden Thionylchlorid (206 ml) und N,N-Dimethylformamid (1,0 ml) bei Raumtemperatur hinzugegeben und die Mischung für 1 Stunde bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck konzentriert. Zu dem resultierenden Rest gab man n-Hexan und durch Sieden der Mischung wurde 2,4,6-Trimethoxybenzoylchlorid erhalten. Zu der resultierenden Verbindung wurden 2-Amino-4-methoxycarbonyl-1,3-thiazol (372,7 g) und 1,2-Dichlorethan (4,5 l) hinzugegeben und die Mischung für 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Umsetzung ließ man sich die Reaktionsmischung abkühlen. Ausgefällene Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit 1,2-Dichlorethan gewaschen und luftgetrocknet. Die Kristalle wurden in Wasser (8 l) suspendiert und zu der Suspension Eis (2 kg) hinzugegeben. Unter Kühlen wurden eine Lösung von Natriumhydroxid (94 g) in Wasser (850 ml) hinzugegeben, um den pH der Suspension auf etwa 7,5 einzustellen. Danach rührte man die Mischung für 3 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefällene Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet, um dadurch die Titelverbindung (702,7 g) zu erhalten.

[0033] Schmelzpunkt: 251–252°C

[0034] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 3,77(3H, s), 3,82(3H, s), 3,91(3H, s), 4,03(3H, s), 6,84(1H, s), 7,44(1H, s), 8,04(1H, s), 11,44(1H, s)

[0035] IR(KBr) cm^{-1} : 3304, 3123, 3019, 1736, 1668, 1610

[0036] MS(FAB) m/e : 353(MH⁺)

Stufe 2

[0037] Herstellung von 2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylamincethyl)amino-carbonyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

[0038] Unter Argon-Atmosphäre wurden 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-methoxycarbonyl-1,3-thiazol (500 g) und N,N-Diisopropylethylendiamin (617 ml) in N,N-Dimethylacetamid (617 ml) suspendiert und die Suspension 6 Stunden lang bei 135°C gerührt. Man ließ sich die Reaktionsmischung abkühlen und gab 1-Butanol (5 l) hinzu. Die Mischung wurde nacheinander mit 0,5 N wässrigem Natriumhydroxid und gesättigter Salzlauge gewaschen und es wurde 2-Propanol (2 l) zu der Mischung hinzugegeben. Chlorwasserstoffsäuregas wurde unter Eiskühlen in die Mischung geblasen, bis die Flüssigkeit sauer geworden war. Ausgefällene Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und luftgetrocknet. Die Kristalle wurden aus einem gemischten Lösungsmittel von 2-Propanol und Wasser (2-Propanol: Wasser = 4 : 1) umkristallisiert und 468,3 g der Titelverbindung erhalten. Schmelzpunkt: 160°C

[0039] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1,32(6H, d), 1,35(6H, d), 3,17(2H, brs), 3,55–3,70(4H, m), 3,77(3H, s), 3,82(3H, s), 6,87(1H, s), 7,49(1H, s), 7,89(1H, s), 8,23(1H, t), 9,65(1H, brs), 11,79(1H, s), 12,07(1H, brs)

[0040] IR(KBr) cm^{-1} : 3493, 3300, 3096, 1649

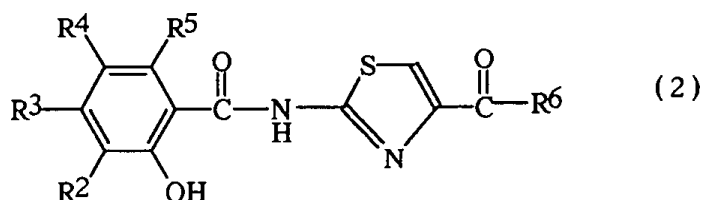
[0041] MS(FAB) m/e : 451(MH⁺)

INDUSTRIELLE ANWENDBARKEIT

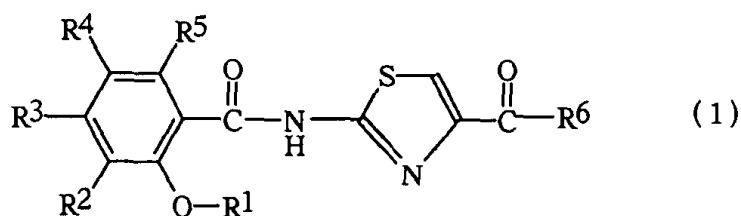
[0042] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ergibt 2-HydroxybenzoylaminothiazolDerivate durch ein einfaches Verfahren in hoher Ausbeute, verglichen mit konventionellen Verfahren, und ist somit industriell vorteilhaft aufgrund seiner ausgezeichneten Arbeitseffizienz und Wirtschaftlichkeit.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines 2-Hydroxybenzamid-Derivats der Formel (2):



worin R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine lineare oder verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyangruppe, eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen verzweigten oder cyclischen Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylcarbonylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, repräsentieren, oder R^2 und R^3 miteinander unter Bildung einer Methylendioxygruppe verbunden sein können; R^5 ein Wasserstoffatom, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyangruppe, eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylcarbonylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, repräsentiert, und R^6 eine Hydroxygruppe, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen repräsentiert, wobei das Verfahren gekennzeichnet ist durch Umsetzen einer 2-substituierten Benzamid-Verbindung der Formel (1):



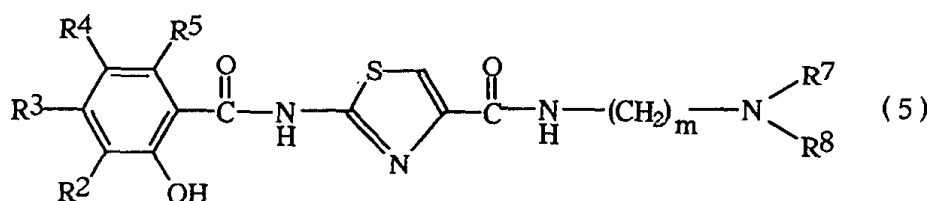
worin R^1 eine substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine substituierte oder unsubstituierte Allylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Benzylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Tetrahydropyranylgruppe repräsentiert, und R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die obigen Bedeutungen haben, mit einem sekundären Amin oder einem tertiären Amin.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin das sekundäre Amin oder das tertiäre Amin ein Amin mit einer Aminogruppe ist, an die eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe gebunden ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R^1 eine substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

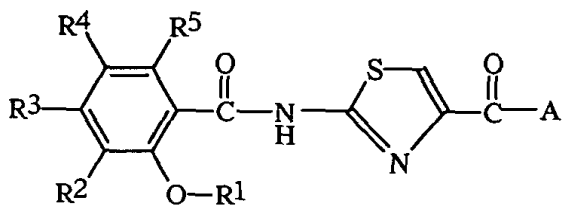
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Umsetzung in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels ausgeführt wird.

5. Verfahren zum Herstellen eines 2-Hydroxybenzamid-Derivats der Formel (5):



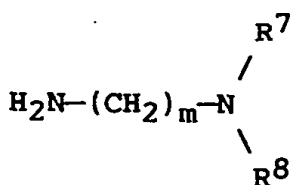
worin R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine lineare oder verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyangruppe, eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen verzweigten oder cyclischen Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylcarbonylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, repräsentieren, oder R^2 und R^3 miteinander

unter Bildung einer Methylendioxygruppe verbunden sein können; R^5 ein Wasserstoffatom, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Cyangruppe, eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Aminogruppe, die mit ein oder zwei linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylcarbonylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, repräsentiert, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen repräsentieren und m eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 repräsentiert, wobei das Verfahren gekennzeichnet ist durch Umsetzen einer 2-substituierten Benzamid-Verbindung der Formel (3):



(3)

worin R^1 eine substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine substituierte oder unsubstituierte Allylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Benzylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Tetrahydropyranylgruppe repräsentiert, und R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben, und A eine Hydroxygruppe oder eine lineare, verzweigte oder cyclische Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen repräsentiert, mit einem primären Amin der Formel (4):



worin m , R^7 und R^8 die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels.

6. Verfahren nach Anspruch 5, worin das polare Lösungsmittel ein Sulfoxid-Lösungsmittel, ein Amid-Lösungsmittel oder eine Mischung davon ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen