



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 194**

51 Int. Cl.:
C07D 277/56 (2006.01)
C07C 233/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06789255 .4**
96 Fecha de presentación : **03.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1919885**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Preparación de derivados de ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico.**

30 Prioridad: **05.08.2005 EP 05107247**
11.08.2005 EP 05107375

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.07.2010

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Hauert, Frank y**
Goetz, Norbert

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 342 194 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 342 194 T3

DESCRIPCIÓN

Preparación de derivados de ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico.

5 La presente invención se refiere a una nueva ruta sintética para arilamidas del ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico de la fórmula I.

Se conocen 2-amino-5-tiazol-carboxamidas arilsustituidas del tipo de los Compuestos de Fórmula I a partir de la patente de EE.UU. 6.596.746 como compuestos intermedios en la síntesis de ingredientes activos farmacéuticos. Los compuestos se obtienen por reacción de un cloruro de ácido tiazolcarboxílico amino-prottegido con una anilina sustituida en presencia de una base seguido por la eliminación del grupo amino-protector.

10 Según la patente europea EP-A 275.312 se pueden obtener aminotiazoles sustituidos por reacción de tiourea sustituida con un compuesto de α -clorocarbonilo en el que el compuesto de carbonilo se puede proteger como un dialquiacetal.

Los procesos para preparar 2-aminotiazoles se describen en la patente internacional WO 200577945, Bioorg. & Med. Chem. lett. (13, 22, 2.003, 4.007) y Tetrahedron Letters (42, 11, 2.001, 2.101).

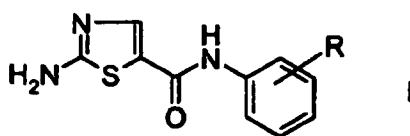
20 Según el Registro de la Invención establecido por la ley de EE.UU. N° H1737 se describen compuestos del tipo de la Fórmula II como compuestos intermedios en la síntesis de ingredientes activos farmacéuticos.

La reacción de cloruro de ácido dicloroacrílico con aminas tales como 6-cloro-2-metil-anilina se describe en la patente alemana DE-A 2436653.

25 El objeto de la presente invención fue encontrar un procedimiento mejorado para preparar compuestos de la Fórmula I.

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de la estructura I,

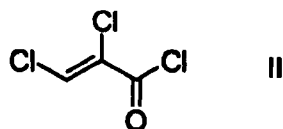
30



40

en la que R es uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi, que comprende proporcionar un compuesto de la estructura II

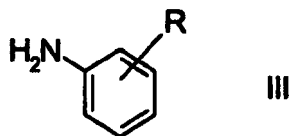
45



55

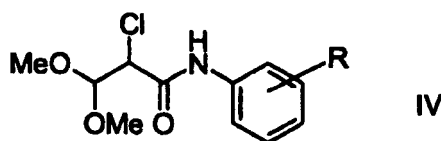
y hacer reaccionar el compuesto anterior con anilinas sustituidas de la estructura III,

60



ES 2 342 194 T3

en la que R presenta el mismo significado que anteriormente, en presencia de una base inorgánica y someter la mezcla de reacción a una reacción con una sal de metanolato para dar un compuesto de fórmula IV,

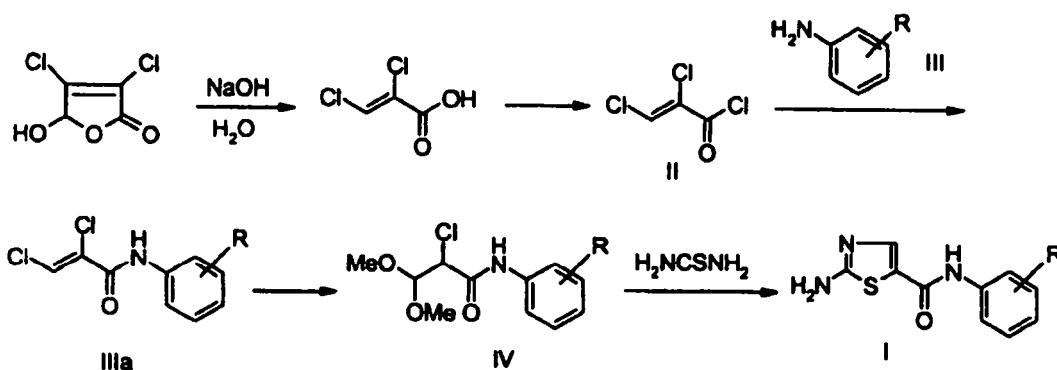


compuesto que se hace reaccionar con tiourea en un medio ácido para dar el compuesto de fórmula I.

15 La presente invención también proporciona nuevos compuestos intermedios de fórmula IV.

20 El compuesto de partida cloruro de ácido dicloroacrílico II se puede obtener de cualquier modo conocido, por ejemplo por hidrólisis alcalina de ácido mucoclórico a ácido 2,3-dicloroacrílico y reacción adicional al cloruro de ácido (Compuesto II).

La ruta sintética total se puede realizar como se indica en líneas generales en el siguiente esquema A simplificado:



Se hace reaccionar Compuesto II con una anilina sustituida de fórmula III en presencia de una base inorgánica y un sistema disolvente. Las anilinas sustituidas preferidas son 6-Cloro-2-metilnilina o 2-metilnilina o 3-metilnilina o 4-metilnilina o 4,6-dicloro-2-metilnilina.

Las bases adecuadas que comprenden un resto ácido tales como hidrogenocarbonato, hidrogenofosfato o acetato incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio o potasio o metales alcalino-térreos tales como sales de calcio o magnesio, de preferencia hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio. El sistema disolvente es de preferencia una mezcla de agua y un disolvente orgánico capaz de formar una mezcla bifásica con agua tal como alcanos C₅-C₈, éter C₄-C₈, éster C₄-C₈ o alquilaromáticos C₆-C₉ de preferencia, tolueno. La relación molar de la cantidad de base usada en esta reacción es 1 a 10.

El producto de reacción intermedio (Compuesto IIIa) de la reacción entre cloruro de 2,3-dicloroacrililo y la anilina III sustituida no se aísla de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción que comprende dicho producto de reacción IIIa se trata con posterioridad con una sal de metanolato para dar el compuesto de fórmula IV. La alcohólisis se realiza de preferencia en presencia de las sales de metanolato de sodio o potasio, siendo la más preferida metanolato de sodio. Se usa de preferencia metanol como disolvente para la reacción. La relación molar de la cantidad de sal de metanolato usada en esta reacción es 1-5.

El compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar con tiourea en un medio ácido para dar el compuesto diana I. Se proporciona el medio ácido por la presencia de un ácido fuerte. Los ácidos fuertes adecuados son ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, de preferencia ácido clorhídrico. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético.

En un procedimiento preferido la reacción se realiza en una mezcla de HCl como un ácido y ácido acético como disolvente. La relación molar de ácido a compuesto IV es 1-10.

ES 2 342 194 T3

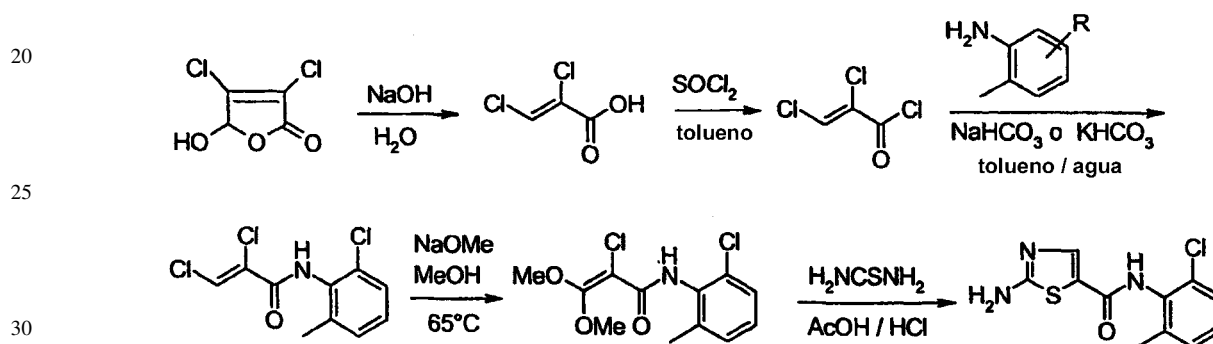
El derivado de tiazol resultante se obtiene como sal del ácido fuerte, a partir del cual la base libre puede obtenerse por cualquier modo conocido por ejemplo por tratamiento de la sal con una base. La base preferida es metanolato de sodio.

5 La purificación del compuesto diana se puede realizar por recristalización.

De preferencia, la purificación se realiza por recristalización en disolventes tales como alcanos C₅-C₈, éter C₄-C₈, éster C₄-C₈, alcoholes C₁-C₆ o alquilaromáticos C₆-C₉ y agua, de preferencia THF, hexano, metanol y agua o mezclas de los mismos. De preferencia, la recristalización se realiza a temperaturas de -20 a 100°C, especialmente 0 y 60°C.

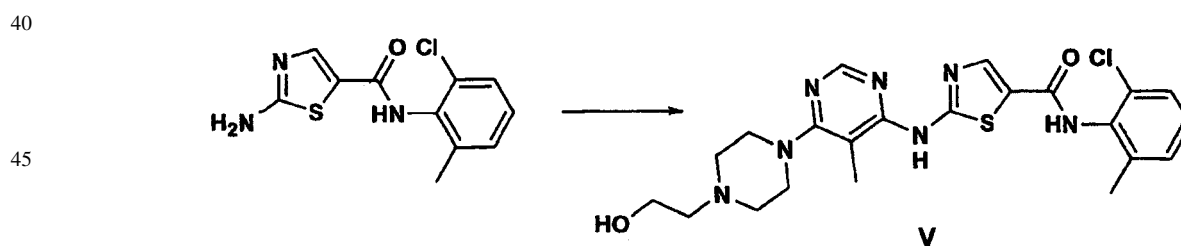
10 Todas las etapas de la síntesis se realizan a reflujo del respectivo disolvente usado en cada etapa a 40 a 70°C, de preferencia a 50 a 65°C. La reacción se puede realizar a presión atmosférica.

15 De preferencia, la invención proporciona un procedimiento mejorado como se indica en líneas generales en el siguiente esquema B:



35 Según el procedimiento inventivo la molécula diana se puede producir con altos rendimientos y altas purzas.

Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles en la preparación del compuesto de fórmula V, véase el siguiente Esquema C:



50 El compuesto de Fórmula V se puede preparar como se describe en la patente internacional WO 00/62778 y en la patente internacional WO 2005/077945.

55 Ejemplo 1

Preparación de ácido 2,3-dicloroacrílico

60 Se cargó un recipiente de 4.000 l con 18.001 l de agua desmineralizada y 460 kg de sosa cáustica (disolución acuosa al 50% en peso) y se calentó a 40°C mientras se agitaba. En 2 horas se añadieron 400 kg de ácido mucoclórico a la mezcla de reacción variando la temperatura de la mezcla de reacción de 10 a 50°C. Después de que se hubiera completado la adición se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 40°C. Se enfrió el recipiente a 25°C y se añadieron 600 l de ácido clorhídrico (acuoso al 37% en peso). Después se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a esa temperatura durante una hora. Se filtró la suspensión resultante mediante una centrifuga. Rendimiento: 67%.

65

ES 2 342 194 T3

Ejemplo 2

Preparación de un cloruro de 2,3-dicloroacrilico

5 Se cargó un recipiente de reacción de 2.000 l con 165 kg de ácido mucoclórico, 400 kg de tolueno y 0,85 kg de DMF. Después se añadieron 420 kg de cloruro de tionilo a 70°C en 4 h. Después de que hubiese cesado el desprendimiento de gases se separaron por destilación cloruro de tionilo y tolueno a presión reducida. Después se destiló el producto a 95°C/5 kPa (50 mbar). Rendimiento: 87%.

10

Ejemplo 3

Preparación de una 2-cloro-N-(2-cloro-6-metil-fenil)-3,3-dimetoxi-propionamida

15 Se cargó un recipiente de 4.000 l con 187 kg de hidrogenocarbonato de potasio y 56 l de agua bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se hubiera agitado la mezcla a temperatura normal durante media hora, se añadieron 156 kg de 2-cloro-6-metil-anilina y 193 l de tolueno y se calentó la mezcla a 60-65°C. Después se añadieron 280 kg de una disolución al 75% en peso de cloruro de 2,3-dicloroacrililo en tolueno en cuatro horas y se agitó la mezcla de reacción durante dos horas adicionales. Después se cargaron 4.401 l de tolueno en el recipiente y se separaron las
20 fases. Durante la adición de la disolución de cloruro de dicloroacrililo, agitación adicional y separación de fases, se mantuvo la temperatura a 60-65°C. Se sometió la fase orgánica a destilación a vacío y se separaron por destilación agua y tolueno. Se cargaron 1.375 l de metanol en el recipiente y se continuó la destilación hasta que se retiró el tolueno residual. Después se añadieron 198 kg de una disolución al 30% en peso de metanolato de sodio en metanol a 50°C en dos horas y se agitó la mezcla resultante durante otras cinco horas a 50°C. Se enfrió la mezcla a 20-25°C y se
25 separaron por destilación 1.101 l de metanol a 50 kPa (500 mbar).

Ejemplo 4

30 *Preparación de la (2-cloro-6-metil-fenil)amida del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico*

El recipiente con el producto obtenido según el Ejemplo 2 se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción diluida con 1.023 l de ácido acético. Se separó por destilación metanol residual como una mezcla con ácido acético. Después de que se hubieran añadido 253 l de ácido acético y 109 kg de ácido clorhídrico (37% en peso de HCl) a 50°C, se
35 cargaron 92 kg de tiourea en el recipiente y se calentó la mezcla de reacción a 60-65°C y se agitó durante once horas. Se separaron por destilación aproximadamente 715 l de ácido acético a 10 kPa (100 mbar) y se añadieron 847 l de metanol. Después de que se hubieran separado por destilación aproximadamente 780 l de una mezcla de metanol/ácido acético a presión atmosférica se añadieron en porciones 847 l de metanol y 135 kg de una disolución al 30% en peso de metanolato de sodio en metanol para ajustar el pH a pH 8-9. Se separaron por filtración las sales precipitadas y el
40 líquido filtrado se trató con 125 kg de carbón vegetal a 60°C durante varias horas. Después de la eliminación del carbón vegetal por filtración se separaron por destilación 1.000 l de metanol a 50 kPa (500 mbar). Después se añadieron 2.000 l de agua y se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C. Se separó por filtración el producto. Se secó la torta de masa filtrante purgándola con nitrógeno a 50°C.

45 En un recipiente de 4.000 l se disolvieron 130 kg del tiazol crudo en 870 kg de THF a 50°C y se añadieron 640 kg de hexano a 20°C en 3 h, se dejó enfriar la suspensión a 0°C y se separó por filtración el producto, se lavó la torta de masa filtrante con 3.801 l de hexano y se secó en una cámara de secado. Rendimiento Total: 68%.

50

55

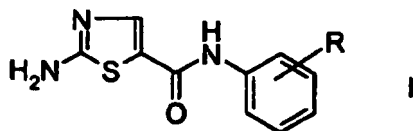
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la estructura I,

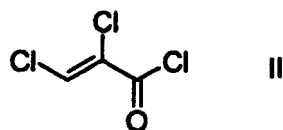
5



10

en la que R es uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi, que comprende proporcionar un compuesto de la estructura II

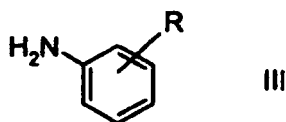
15



20

y hacer reaccionar el compuesto anterior con anilinas sustituidas de la estructura III,

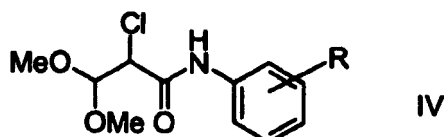
25



30

en la que R tiene el mismo significado que anteriormente, en presencia de una base inorgánica y someter la mezcla de reacción a una reacción con una sal de metanolato para dar un compuesto de fórmula IV,

35



40

45

compuesto que se hace reaccionar con tiourea en un medio ácido para dar el compuesto de fórmula I.

2. Un procedimiento como se definió en la reivindicación 1, en el que la base es hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio.

50

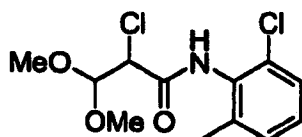
3. Un procedimiento como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la sal de metanolato es metanolato de sodio.

4. Un procedimiento como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto II de partida se prepara por hidrólisis alcalina de ácido mucoclórico y posterior formación del acilcloruro de ácido 2,3-dicloroacrílico.

55

5. Un compuesto con la estructura:

60



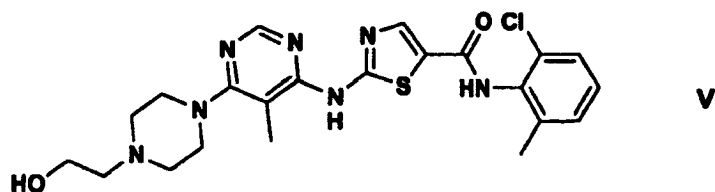
65

ES 2 342 194 T3

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de la estructura V:

5

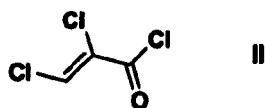
10



15

que comprende proporcionar un compuesto de la estructura II

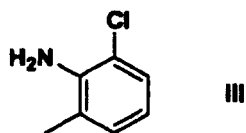
20



25

y hacer reaccionar el compuesto anterior con anilinas sustituidas de la estructura III,

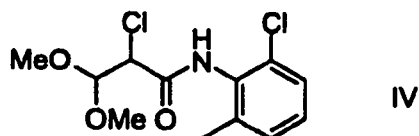
30



35

en presencia de una base inorgánica y someter la mezcla de reacción a una reacción con una sal de metanolato para dar un compuesto de fórmula IV.

40

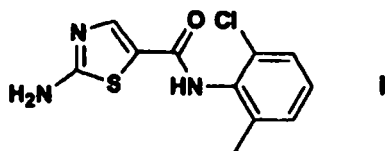


45

compuesto que se hace reaccionar con tiourea en un medio ácido para dar el compuesto de fórmula I,

50

55



60

el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina, seguido por 2-piperazin-1-il-etanol para dar el compuesto de fórmula V.

65