

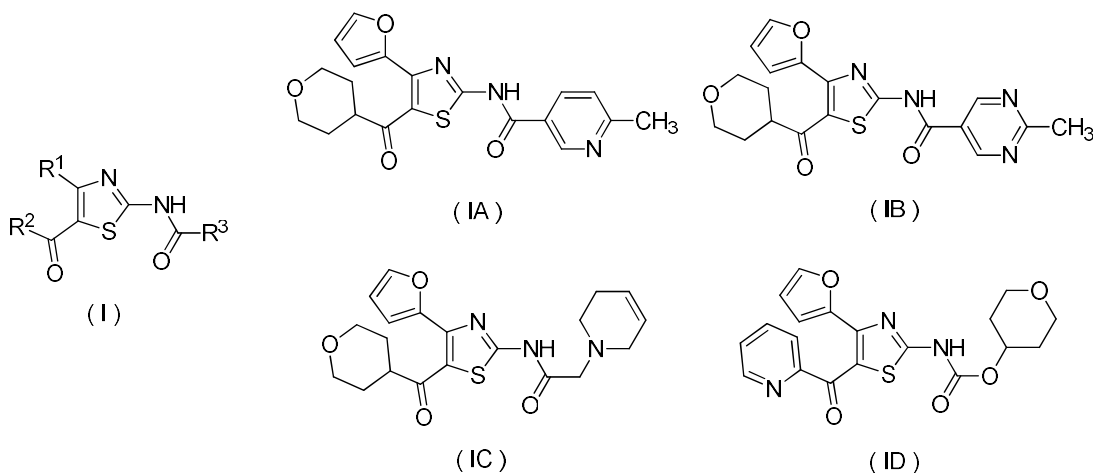
MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE DERIVADO DE TIAZOL

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de producción de un derivado de tiazol útil como un antagonista del receptor de A_{2A} adenosina, un cristal del derivado de tiazol o un monohidrato de este, y similares.

Antecedentes de la técnica

Se sabe que un derivado de tiazol representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una acción antagonista del receptor A_{2A} de adenosina, y es útil como un fármaco terapéutico para, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (ver documentos de patente 1 y 2). Además, se conoce un derivado de tiazol útil como un agente terapéutico para los trastornos del sueño, resistencia analgésica a opioides, migraña, trastorno del movimiento, depresión, trastorno de ansiedad y similares (ver los documentos de patentes 3, 4, 5, 6, 7 y 8). Como estos derivados de tiazol, los compuestos representados por las siguientes fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y similares, y similares son conocidos específicamente (ver los documentos de patente 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8).

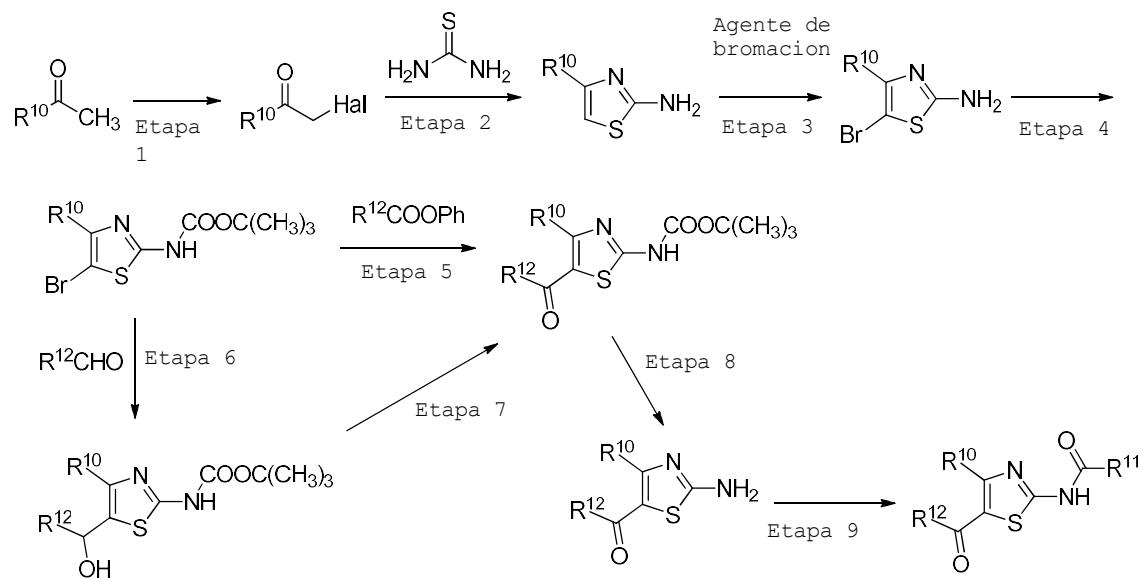


(donde R¹ representa furilo, R² representa piridilo o

tetrahidropiraniilo, R^3 representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterociclilalquilo aromático, heterociclilalquilo alifático o tetrahidropiraniilo, o estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o morfolino; alcoxi inferior; alcanoílo inferior; y vinilo)

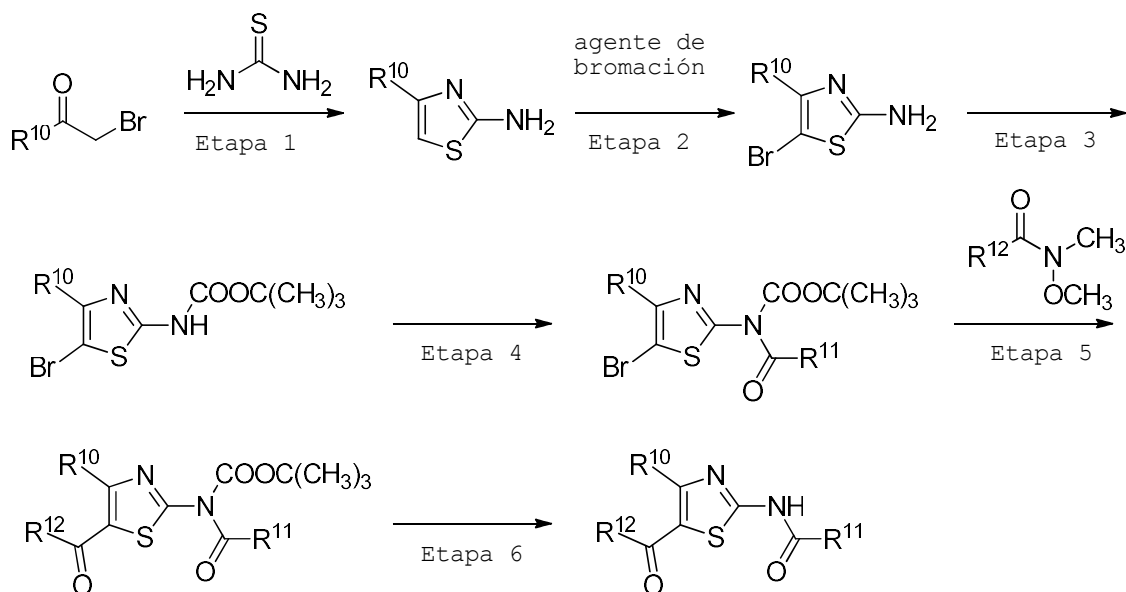
Como métodos de producción de estos derivados de tiazol, se conocen los siguientes tres métodos de producción (Esquemas 1 - 3) (ver documento de patente 1).

Esquema 1



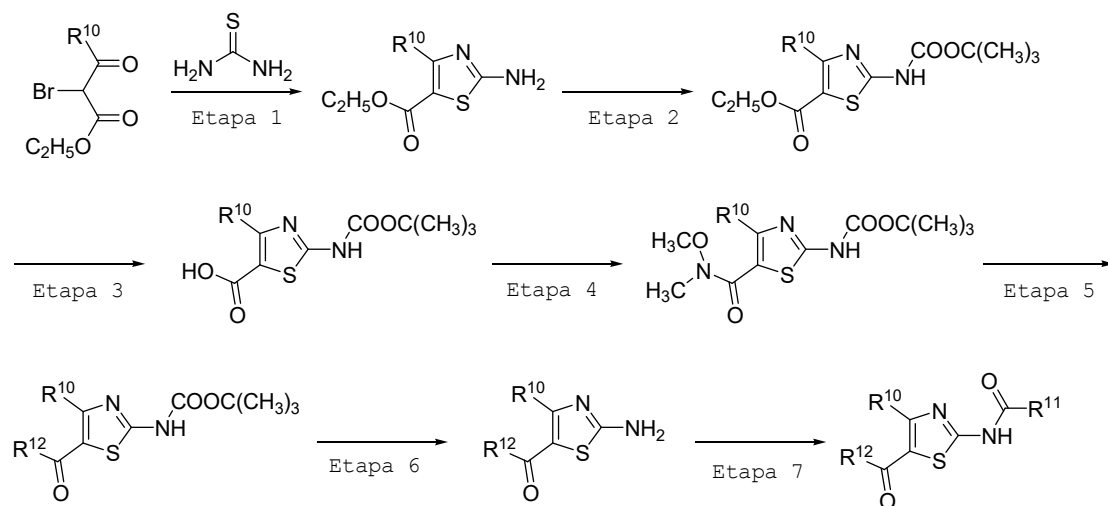
(donde R^{10} representa furilo o similares, Hal representa halógeno, Ph representa fenilo, R^{12} representa como se definió anteriormente para R^2 o similares, y R^{11} representa como se definió anteriormente para R^3 o similares)

Esquema 2



(donde R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definieron anteriormente)

Esquema 3



(donde R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definieron anteriormente)

Aparte de lo anterior, por ejemplo, también se conocen un método que incluye hacer reaccionar α -halometil cetona y un derivado de N-(aminometilen)tiourea (ver documentos no patente 1 - 4), un método que incluye hacer reaccionar α -halometil cetona y un derivado de N-acil-tiourea (ver documentos no patentes 3-6) y similares.

Más específicamente, los compuestos representados por

las fórmulas mencionadas anteriormente (IA), (IB), (IC) y (ID) se describen en el documento de patente 1 como Ejemplos 504, 508, 557 y 253.

[Lista de documentos]

[documentos de patentes]

documento de patente 1: WO 2005/063743

documento de patente 2: WO 2006/137527

documento de patente 3: WO 2007/015528

documento de patente 4: WO 2009/145289

documento de patente 5: WO 2010/010908

documento de patente 6: WO 2010/126082

documento de patente 7: WO 2011/027805

documento de patente 8: WO 2011/027806

[documentos no patentes]

documento no patente 1: Indian Journal of Chemistry, 1970, vol. 8, p.1145

documento no patente 2: Indian Journal of Chemistry, 1978, vol. 16B, p.749

documento no patente 3: Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I, 1979, p.1762

documento no patente 4: Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I, 1987, p.1153

documento no patente 5: Zeitschrift für Chemie, 1974, vol. 14, p.470

documento no patente 6: Indian Journal of Chemistry, 1986, vol. 25B, p.446

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Problemas por resolver por la invención

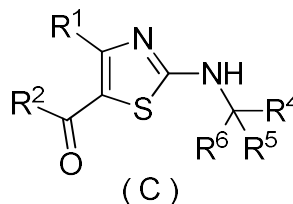
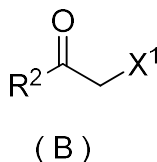
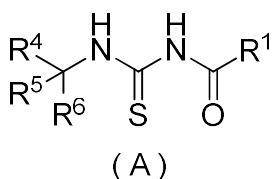
Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción industrial de un compuesto representado por la fórmula (I), que tiene una acción antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y es útil como un agente

terapéutico para, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, resistencia analgésica a opioides, migraña, trastorno del movimiento, depresión, trastorno de ansiedad y similares. Asimismo, el objeto incluye la provisión de un cristal de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un monohidrato de este, y un método de producción de estos y similares.

Medio para resolver los problemas

La presente invención se refiere a los (1) - (31) siguientes.

(1) Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (C), que comprende (i) una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (A) y a compuesto representado por la fórmula (B):



(donde R^1 representa furilo, R^4 , R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y cada uno representa alquilo inferior o arilo, R^2 representa piridilo o tetrahidropiranilo, y X^1 representa halógeno).

(2) El método de producción de acuerdo con el punto (1), donde X^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

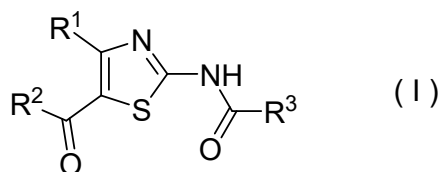
(3) El método de producción de acuerdo con el punto (1), donde X^1 es un átomo de bromo.

(4) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) - (3), donde R^4 , R^5 y R^6 son cada uno metilo.

(5) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) - (4), donde R^1 es 2-furilo.

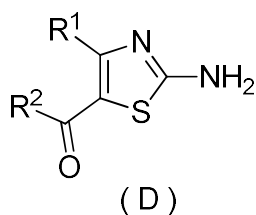
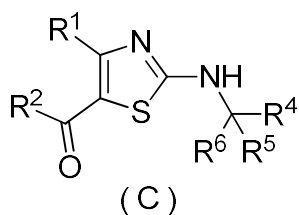
(6) Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I) que comprende la etapa descripta en

cualquiera de los puntos (1) - (5):



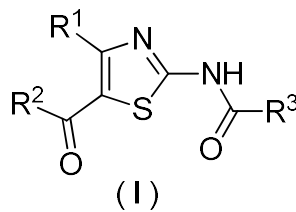
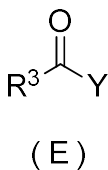
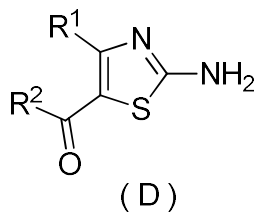
(donde R^1 y R^2 son como se definieron anteriormente, R^3 representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterociclilalquilo aromático, heterociclilalquilo alifático o tetrahidropiraniloxi, o estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o morfolino; alcoxi inferior; alcanoílo inferior; y vinilo).

(7) El método de producción de acuerdo con el punto (6), que además comprende (ii) una etapa de obtención de un compuesto representado por la fórmula (D) mediante el tratamiento de un compuesto representado por la fórmula (C) con un ácido:



(donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente), y

(iii) una etapa de obtención de un compuesto representado por la fórmula (I) mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (D) y a compuesto representado por la fórmula (E):



(donde Y representa halógeno o hidroxilo, y R^1 , R^2 y R^3 son

como se definieron anteriormente).

(8) El método de producción de acuerdo con el punto (7), donde el ácido de la etapa (ii) es ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

(9) El método de producción de acuerdo con el punto (7) o (8), donde Y es hidroxilo.

(10) El método de producción de acuerdo con el punto (9), donde la reacción de la etapa (iii) se realiza en la presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o anhídrido propilfosfónico (T3P).

(11) El método de producción de acuerdo con el punto (9), donde la reacción de la etapa (iii) se realiza en la presencia de CDI.

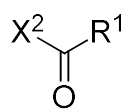
(12) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) - (11), donde R^2 es 4-tetrahidropiranilo.

(13) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (6) - (12), donde R^3 es 2-metilpiridin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o 4-tetrahidropiraniloxi.

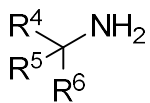
(14) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (6) - (12), donde R^3 es 2-metilpiridin-5-ilo.

(15) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (6) - (11), donde R^1 es 2-furilo, R^2 es 4-tetrahidropiranilo, y R^3 es 2-metilpiridin-5-ilo.

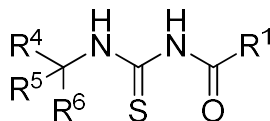
(16) Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (A), que comprende una etapa de reacción de un compuesto representado por la fórmula (P), a compuesto representado por la fórmula (Q) y una sal tiocianato:



(P)



(Q)



(A)

(donde X^2 representa halógeno, y R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son como se

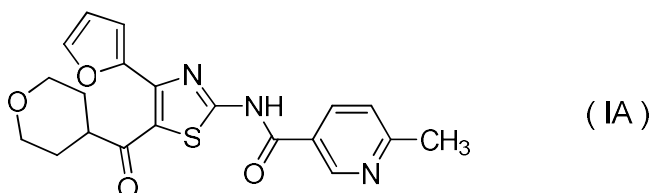
definieron anteriormente).

(17) El método de producción de acuerdo con el punto (16), donde la sal tiocianato es tiocianato de sodio o tiocianato de potasio.

(18) El método de producción de acuerdo con el punto (16) o (17), donde R^1 es 2-furilo, y R^4 , R^5 y R^6 son cada uno metilo.

(19) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (16)-(18), donde la reacción se realiza en tetrahidrofurano (THF).

(20) Un cristal de a compuesto representado por la fórmula (IA), donde el compuesto es un monohidrato:

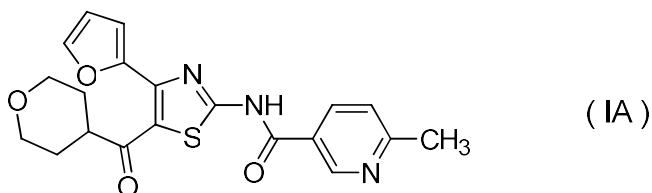


(21) El cristal de acuerdo con el punto (20), que tiene picos a $8,1^\circ$ y $12,0^\circ$ para los ángulos de difracción de ($2\theta \pm 0,2^\circ$) determinado por difracción de rayos X de polvo.

(22) El cristal de acuerdo con el punto (20) o (21), que tiene picos a $16,3^\circ$, $21,8^\circ$ y $23,0^\circ$ para los ángulos de difracción de ($2\theta \pm 0,2^\circ$) determinado por difracción de rayos X de polvo.

(23) El cristal de acuerdo con cualquiera de los puntos (20) - (22), que tiene picos a $14,7^\circ$, $21,1^\circ$, $24,4^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,3^\circ$ para los ángulos de difracción de ($2\theta \pm 0,2^\circ$) determinado por difracción de rayos X de polvo.

(24) Un cristal de a compuesto representado por la fórmula (IA), donde el compuesto es un anhídrido:



(25) El cristal de acuerdo con el punto (24), que tiene picos a $8,3^{\circ}$ y $19,1^{\circ}$ para los ángulos de difracción de $(2\theta \pm 0,2^{\circ})$ determinado por difracción de rayos X de polvo.

(26) El cristal de acuerdo con el punto (24) o (25), que tiene picos a $21,2^{\circ}$, $23,8^{\circ}$ y $27,0^{\circ}$ para los ángulos de difracción de $(2\theta \pm 0,2^{\circ})$ determinado por difracción de rayos X de polvo.

(27) El cristal de acuerdo con cualquiera de los puntos (24) - (26), que tiene picos a $12,6^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $19,5^{\circ}$, $20,8^{\circ}$ y $22,4^{\circ}$ para los ángulos de difracción de $(2\theta \pm 0,2^{\circ})$ determinado por difracción de rayos X de polvo.

(28) Un método de producción del cristal descrito en cualquiera de (20) - (23), que comprende una etapa de cristalizar un compuesto representado por la fórmula (IA) de acetona-agua.

(29) A método de producción del cristal descrito en cualquiera de (24) - (27), que comprende una etapa de cristalizar un compuesto representado por la fórmula (IA) a partir de alcohol isobutílico.

(30) El método de producción de acuerdo con el punto (28) o (29), donde el compuesto representado por la fórmula (IA) para usar como un material de partida es monohidrato.

(31) El método de producción de acuerdo con cualquiera de los puntos (28) - (30), donde el compuesto representado por la fórmula (IA) para usar como un material de partida es un compuesto obtenido por el método de producción descrito en cualquiera de (6) - (15).

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I), que tiene una acción antagonista del receptor de A_{2A} adenosina y es útil como un agente terapéutico para, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, la resistencia analgésica opioide a, migraña, trastorno del

movimiento, depresión, trastorno de ansiedad y similares, a método de producción de un compuesto representado por la fórmula (C), que es útil como un intermediario de producción para un compuesto representado por la fórmula (I), un cristal de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un monohidrato de este y un método de producción de este y similares. Los métodos de producción de la presente invención son útiles como métodos de producción industrial de un principio activo de un producto farmacéutico. Además, un cristal de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un monohidrato de este de la presente invención es útil como un principio activo de un producto farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal del monohidrato del compuesto IA (cristal HA), donde el eje vertical muestra intensidad de difracción (Cuentas/seg), y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ , °).

La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal del anhídrido del compuesto IA (cristal A), donde el eje vertical muestra intensidad de difracción (Cuentas/seg), y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ , °).

La Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal del etanolato de compuesto IA 0,5 (cristal EA), donde el eje vertical muestra intensidad de difracción (Cuentas/seg), y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción (2θ , °).

Descripción detallada de la invención

A continuación, un compuesto representado por la fórmula (I) se denomina como el compuesto I. Lo mismo aplica a los compuestos de otros números de fórmula.

En la definición de cada grupo en las fórmulas (I), (A), (B), (C), (E), (P) y (Q):

Los ejemplos del resto del alquilo inferior, y el alquilo inferior del alcoxi inferior y el alcanóilo inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 - 10 átomos de carbono, y sus ejemplos más específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

Los ejemplos de aralquilo incluyen aralquilo que tiene 7 - 16 átomos de carbono, y sus ejemplos más específicos incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, fenilheptilo, feniloctilo, fenilnonilo, fenildecilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilbutilo, naftilpentilo, naftilhexilo, antrilmetilo, antriletilo y similares.

Los ejemplos del arilo incluyen arilo que tiene 6 - 14 átomos de carbono, y sus ejemplos más específicos incluyen fenilo, naftilo, azulenilo, antrilo y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico aromático fusionado bicíclico o tricíclico donde se fusionan anillos de 3 a 8 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares, y sus ejemplos más específicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo,

benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridilo, 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridilo y similares.

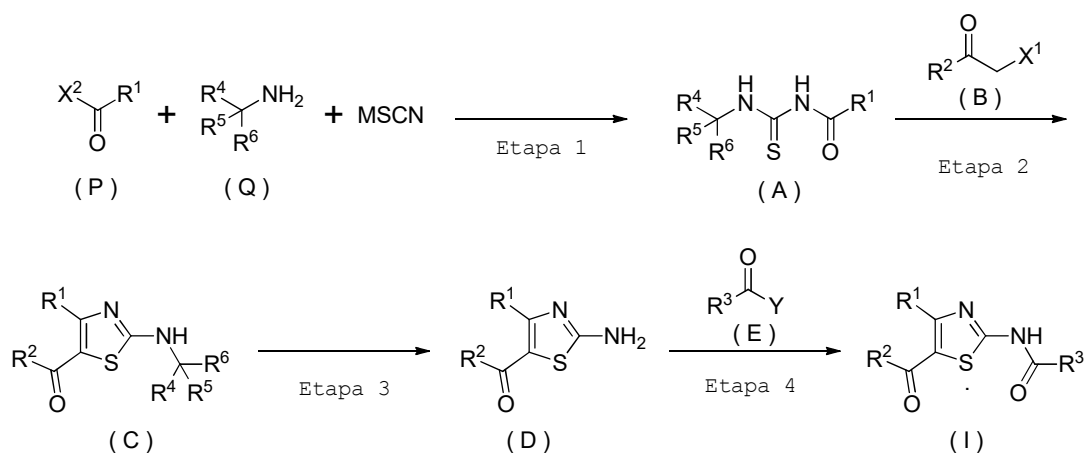
Los ejemplos de heterociclilalquilo aromático incluyen un grupo donde un grupo heterocíclico aromático se une a alquileo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen los grupos mencionados como los ejemplos del grupo heterocíclico aromático mencionado anteriormente, los ejemplos del alquileo incluyen alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, y sus ejemplos más específicos incluye metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, dexametileno y similares. Los ejemplos más específicos de heterociclilalquilo aromático incluyen pirrolilmetilo, pirroliletilo, tiazolilmetilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, indolilmetilo, benzoimidazolilmetilo y similares.

Los ejemplos del heterociclilalquilo alifático incluyen un grupo donde un grupo heterocíclico alifático se une al alquileo. Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático fusionado bicíclico o tricíclico donde se fusionan los anillos de 3 a 8 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares, y sus ejemplos más específicos incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-

tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piridilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolidinilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo y similares. Los ejemplos del alquileo incluyen alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, y sus ejemplos más específicos incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno y similares. Los ejemplos más específicos del heterociclilalquilo alifático incluyen 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piridiletilo, tetrahidro-2H-piranilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piranilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piraniletilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, piperazinilmetilo, oxazolidinilmetilo y similares.

Halógeno significa que cada átomo de flúor, cloro, bromo, yodo.

El método de producción del compuesto I (Esquema descripto a continuación) se explica específicamente a continuación.



(donde M representa un átomo de metal tal como sodio, potasio y similares, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X² y Y son como se definieron anteriormente)

Etapa 1

El Compuesto A se puede obtener por la reacción del compuesto P, compuesto Q y una sal tiocianato en un solvente adecuado. Estos tres reactivos (compuesto P, compuesto Q y sal tiocianato) se pueden reaccionar simultáneamente, o reactivos respectivos también puede reaccionar en forma secuencial en un orden apropiado. Con preferencia, el compuesto A se puede obtener mediante la reacción de un sal tiocianato y el compuesto P en un solvente adecuado, y luego la adición del compuesto Q a la mezcla de reacción obtenida para permitir la reacción, de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, J.C.S. Perkin I, 1153 (1987) y similares.

Si bien la cantidad de cada reactivo para usar no está particularmente limitada, por ejemplo, con preferencia es 0,8 - 1,5 equivalentes, con más preferencia 0,9 - 1,2 equivalentes, of compuesto Q, y con preferencia 0,8 - 1,5 equivalentes, con más preferencia 0,9 - 1,2 equivalentes, de sal tiocianato, ambos con respecto al compuesto P.

Los ejemplos del sal tiocianato incluyen tiocianato de sodio, tiocianato de potasio y similares, con preferencia tiocianato de sodio.

Si bien el solvente no está particularmente limitado, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; solventes polares tales como acetonitrilo, dimetil sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y similares; éteres tales como dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, 1,2-dimetoxietano (DME), etilenglicol dimetil éter y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares, y similares. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de estos. Se prefieren THF y similares. La cantidad de solvente para usar no está particularmente limitada y, por ejemplo, 1 - 50 volumen/peso (v/p) se usa en relación con el compuesto P.

La reacción se realiza a una temperatura de con preferencia entre -10°C y 150°C , con más preferencia 0°C y 100°C , generalmente durante 5 min - 72 hr.

El Compuesto P y compuesto Q se puede obtener como productos disponibles en el comercio.

Etapa 2

El Compuesto C se puede obtener por la reacción el compuesto A y compuesto B.

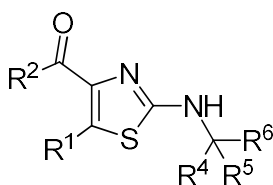
El Compuesto B se usa en con preferencia 0,1 - 5 equivalentes, con más preferencia 0,5 - 2 equivalentes, incluso con más preferencia 0,9 - 1,3 equivalentes, con respecto al compuesto A.

Si bien la reacción también se puede realizar sin solvente, con preferencia se realiza en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburo aromático tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano y similares;

hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; solventes polares tales como acetonitrilo, DMSO, DMF, DMA, NMP, DMI y similares; éteres tales como dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, DME, etilen glicol dimetil éter y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y similares; agua y similares. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de estos. Se prefieren solventes polares tales como DMF, DMA, NMP, DMI y similares. Si bien la cantidad de solvente para usar no está particularmente limitada, por ejemplo, se usa en 0,5 - 20 v/p con respecto al compuesto A.

La reacción se realiza a una temperatura de con preferencia entre -50°C y el punto de ebullición del solvente para usar, con más preferencia una temperatura entre 10°C y 70°C, incluso con más preferencia entre 30°C y 50°C, durante generalmente 5 min - 100 hr.

En esta etapa, cuando un grupo con impedimento estérico, por ejemplo, ter-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-metil-1-feniletilo, tritilo y similares está presente como un sustituyente -CR⁴R⁵R⁶ en un átomo de nitrógeno del compuesto A, un anillo de tiazol deseado se puede producir selectivamente (compuesto C se obtiene selectivamente más que un compuesto representado por la siguiente fórmula C1):



(C1)

(donde R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron anteriormente)

Asimismo, cuando se usa un solvente polar adecuado tales como DMF, DMA, NMP, DMI y similares, el compuesto C producido se puede precipitar como un sólido mediante la adición del agua a la mezcla de reacción después completar la reacción, por el cual el compuesto C se puede obtener por una operación conveniente.

Además, el compuesto C algunas veces se obtiene en la forma de una sal que contiene X. En forma específica, por ejemplo, cuando X es un átomo de cloro, se puede obtener clorhidrato, y cuando X es un átomo de bromo, se puede obtener bromhidrato y similares.

El Compuesto B se puede obtener como un producto disponible en el comercio, o de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, Organic Synthesis, IV, 193 (1988) y similares). Cuando se usa un producto disponible en el comercio del compuesto B, se usa después de la purificación si es necesario.

Etapas 3

El Compuesto D se puede obtener por el tratamiento del compuesto C con un ácido sin solvente o en un solvente. El tratamiento se realiza con preferencia a una temperatura entre -80°C y el punto de ebullición del ácido o solvente para usar, con más preferencia a una temperatura entre 10°C y 100°C , durante generalmente 1 min - 100 hr, con preferencia 5 min - 24 hr. Si es necesario, se añade un depurador de cationes tales como anisol y similares. El depurador de cationes se usa con preferencia en 0,5 equivalente - exceso grande, con más preferencia 1 - 50 equivalentes, con respecto al compuesto C.

Los ejemplos del ácido incluyen haluros de hidrógeno tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido paratoluensulfónico y similares;

ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido metilbenzoico, ácido triclorobenzoico, ácido trifluorobenzoico, ácido pentafluorobenzoico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico y similares, con preferencia ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares, y se usa con preferencia 0,5 - 200 equivalentes, con más preferencia 1 - 50 equivalentes, con respecto al compuesto C.

Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares; solventes polares tales como acetonitrilo, DMSO, DMF, DMA, NMP, DMI y similares; éteres tales como dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, DME, etilen glicol dimetil éter y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y similares; agua y similares, con preferencia tolueno, dioxano, agua y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de estos. Si bien la cantidad de solvente para usar no está particularmente limitada, por ejemplo, se usa en 0,5 - 20 v/p con respecto al compuesto A.

Con más preferencia, por ejemplo, el compuesto D se puede obtener de modo conveniente en un alto rendimiento mediante el tratamiento del compuesto C en ácido clorhídrico 3 - 12 mol/L a una temperatura entre 50°C y 100°C.

Después del tratamiento anteriormente mencionado, el compuesto D se puede obtener fácilmente a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, la neutralización la mezcla de reacción con una base adecuada tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,

carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares. El Compuesto D también se puede obtener fácilmente mediante la realización del tratamiento mientras se evapora un compuesto de punto de ebullición bajo producido como subproducto, ácido y similares mediante el uso de una trampa Dean-Stark y similares. Para evaporar el compuesto producido por el punto de ebullición bajo, ácido y similares, también es efectivo para llevar a cabo la reacción bajo presión reducida.

Etapas 4

Compuesto I se puede obtener por la reacción del compuesto D y compuesto E.

(1) Cuando Y en el compuesto E es hidroxilo, compuesto I se puede obtener por la reacción del compuesto D y compuesto E en un solvente, en la presencia de un agente de condensación y, si es necesario, en la presencia de un aditivo.

El Compuesto E con preferencia se usa en 0,8 - 5 equivalentes, con más preferencia 1 - 2 equivalentes, con respecto al compuesto D.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P) y similares, y el agente de condensación con preferencia se usa en 0,1 - 10 equivalentes, con más preferencia 1 - 2 equivalentes, con respecto al compuesto D.

Los ejemplos del aditivo incluyen monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt $\cdot$ H₂O), N-hidroxisuccinimida (HOSu) y similares, y el aditivo con preferencia se usa en 0,1 - 10 equivalentes, con más preferencia 1 - 2 equivalentes, con respecto al compuesto D.

Los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y

similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; éteres tales como dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, DME, etilen glicol dimetil éter y similares; solventes polares tales como acetonitrilo, DMSO, DMF, DMA, NMP, DMI y similares; piridina; agua y similares, con preferencia solventes polares tales como DMF, DMA, NMP, DMI y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de estos. Si bien la cantidad de solvente para usar no está particularmente limitada, por ejemplo, se usa en 0,5 - 20 v/p con respecto al compuesto D.

La reacción se realiza a una temperatura de con preferencia entre 0°C y el punto de ebullición del solvente para usar, con más preferencia 20°C y 100°C, generalmente durante 5 min - 100 hr.

El Compuesto E se puede obtener como un producto disponible en el comercio.

(2) Cuando Y en el compuesto E es halógeno, el compuesto I se puede obtener por la reacción del compuesto D y compuesto E sin solvente o en un solvente, en la presencia de una base adecuada según sea necesario.

El Compuesto E con preferencia se usa en 1 - 10 equivalentes, con más preferencia 1 - 2 equivalentes, con respecto al compuesto D.

Los ejemplos de base incluyen carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, ter-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares, y la base con preferencia se usa en 1 - 10 equivalentes, con más preferencia 1 - 2 equivalentes, con respecto al compuesto D.

Los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y similares; hidrocarburos halogenados

tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; éteres tales como dioxano, THF, dietil éter, ciclopentil metil éter, DME, etilen glicol dimetil éter y similares; solventes polares tales como acetonitrilo, DMSO, DMF, DMA, NMP, DMI y similares; piridina; agua y similares, con preferencia metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, dietil éter, THF, DME, dioxano, DMF, DMA, NMP, DMI, piridina, agua y similares. Estos se usan solos o como una mezcla de estos. Si bien la cantidad de solvente para usar no está particularmente limitada, por ejemplo, se usa en 0,5 - 20 v/p con respecto al compuesto D.

La reacción se realiza a una temperatura de con preferencia entre -30°C y 150°C, con más preferencia temperatura ambiente y 100°C, generalmente durante 5 min - 100 hr.

El Compuesto E se puede obtener como un producto disponible en el comercio, o de acuerdo con un método conocido relacionado con la síntesis de cloruro ácido convencionalmente usado en el campo de química de síntesis orgánica.

En los puntos (1) y (2) mencionados anteriormente, cuando se usa un solvente polar tal como DMF, DMA, NMP, DMI y similares, el compuesto I se puede precipitar de la solución de reacción mediante la adición de agua a la mezcla de reacción, por la cual el compuesto I se puede obtener como un sólido por una operación conveniente.

Los productos resultantes y productos intermedios en cada uno de las etapas anteriormente mencionados se pueden aislar y purificar mediante la sujeción a métodos de separación y purificación utilizados convencionalmente en el

campo de la química de síntesis orgánica, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversas cromatografías y similares. Los productos resultantes y productos intermedios en cada etapa también se pueden someter a la siguiente reacción sin purificación particular.

Algunos de los intermediarios y productos resultantes obtenidos en cada etapa puede contener estereoisómeros tales como isómero geométrico, isómero óptico y similares, tautómero y similares. Los intermediarios y productos resultantes en la presente invención abarcan todos los posibles isómeros y mezclas de estos que incluyen los mencionados anteriormente.

También, los compuestos del material de partida para usar en cada etapa y los intermediarios obtenidos y los productos resultantes pueden tomar la forma de sal o solvato.

Cuando se desea una sal de un intermediario o producto resultante obtenido en cada etapa y el producto intermediario o resultante obtenida en cada etapa está en forma de una sal, se puede purificar directamente. Cuando se obtiene en forma de una forma libre, el intermediario o producto resultante obtenido en cada etapa se disuelve o suspende en un solvente adecuado, se añade un ácido o base para formar una sal y la sal se aísla y purifica.

La sal del compuesto de material de partida para usar en cada etapa, intermediario o producto resultante obtenido en cada etapa abarca, por ejemplo, la sal de adición de ácido, sal metálica, sal de amonio, sal de adición de amina orgánica, la sal de adición de aminoácido y similares. Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, fosfato y similares, ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato, metansulfonato y similares, y similares ; los ejemplos de la

sal metálica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio, sal de calcio y similares, sal de aluminio, sal de zinc y similares; ejemplos de la sal de amonio incluyen sales de amonio, tetrametilamonio y similares; los ejemplos de la sal de adición de amina orgánica incluyen sales de adición de morfolina, piperidina y similares; y los ejemplos de la sal de adición de ácido amino incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Cuando se desean solvatos del compuesto material de partida por usar en cada etapa, el intermediario obtenido y el producto resultante, se pueden obtener directamente por el método de producción mencionado anteriormente y similares. También se puede obtener mediante la mezcla del compuesto del material de partida para usar en cada etapa, el intermediario obtenido o el producto resultante con cada solvente para formar un solvato y someter al mismo al aislamiento y purificación

De acuerdo con el método de producción mencionado anteriormente, el compuesto I se puede obtener más convenientemente por una etapa corta que por los métodos conocidos (por ejemplo, WO2005/063743). Además, el método de producción puede producir eficientemente el compuesto I con un cierto nivel de calidad y con buena reproducibilidad, y es preferible como un método de producción industrial.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto I puede estar presente como una sal de este o un solvato de este además de una forma libre, y pueden estar presentes en la forma de cristales. Los cristales del compuesto I o una sal de este o un solvato de este pueden contener polimorfismo y hábito de cristal. Por ejemplo, el compuesto I abarca el cristal del compuesto I, cristal de la sal del compuesto I,

cristal del solvato del compuesto I, cristal del solvato de la sal del compuesto I, y sus polimorfismos del cristal, varios de sus hábitos de cristal y similares. Sus ejemplos más específicos incluyen cristal de anhídrido (cristal A) del compuesto IA, cristal monohidrato (cristal HA) del compuesto IA, cristal etanolato 0,5 del compuesto IA (cristal EA) y similares, que se muestran en los Ejemplos y Ejemplos de referencia mencionados a continuación. Estas formas cristalinas se pueden identificar, por ejemplo, mediante la medición de difracción de rayos X de polvo, los valores medidos de la difracción de rayos X de polvo descrita en la presente memoria descriptiva se obtuvieron por un método de permeación. Los valores medidos (2θ) de la difracción de rayos X de polvo a veces pueden variar dentro del rango de $\pm 0,2^\circ$.

Mientras que un cristal del compuesto IA mencionado anteriormente o un monohidrato de este a veces se obtiene directamente por el método anteriormente mencionado (etapa 4), por ejemplo, se puede producir por el siguiente método.

En el caso de un cristal anhídrido (cristal A) del compuesto IA, compuesto IA se disuelve en alcohol isobutílico a una temperatura entre 50°C y 108°C (punto de ebullición de alcohol isobutílico), con preferencia entre 70°C y 100°C , y la mezcla se enfría con agitación a una temperatura entre -5°C y temperatura ambiente, por el cual se puede obtener el cristal A en un alto rendimiento y con buena reproducibilidad.

Se usa alcohol isobutílico en, por ejemplo, 10 - 50 v/p, con preferencia 20 - 40 v/p, con más preferencia 20 - 30 v/p, con respecto al compuesto IA. El Compuesto IA como un material de partida puede ser un compuesto obtenido en la etapa 4 mencionada anteriormente o, por ejemplo, un compuesto obtenido en WO 2005/063743, y no está particularmente limitado. Para mantener la calidad de un

producto farmacéutico, sin embargo, con preferencia se usa un compuesto que tiene alta pureza. Con más preferencia, por ejemplo, se puede usar un monohidrato del compuesto IA obtenido por el método del Ejemplo mencionado a continuación 12 y similares. Asimismo, se puede añadir un cristal de siembra (cristal A) producido por separado durante el enfriamiento, si es necesario.

El cristal de siembra mencionado anteriormente (cristal A) se puede obtener mediante la disolución del compuesto IA obtenido de acuerdo con la etapa 4 mencionada anteriormente WO 2005/063743 y similares en alcohol isobutílico a una temperatura entre 50°C y 108°C, con preferencia entre 70°C y 100°C, enfriamiento de la mezcla con agitación en caso necesario a una temperatura entre -5°C y temperatura ambiente. Con más preferencia, se puede usar un cristal obtenido por pulverización del cristal obtenido mediante un molino de chorro y similares como un cristal de siembra.

En el caso de un cristal monohidrato (cristal HA) del compuesto IA, además, se disuelve el compuesto IA, por ejemplo, en un solvente que contiene sustancialmente agua (por ejemplo, DMF-agua, etanol-agua, acetona-agua y similares) con preferencia a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente para usar, y la mezcla se enfría con agitación a -5°C - temperatura ambiente, por lo cual se puede obtener el cristal HA en un alto rendimiento y con buena reproducibilidad. Para obtener un cristal con alta pureza, la cristalización se lleva a cabo con más preferencia en un solvente mixto de acetona-agua.

El solvente que contiene sustancialmente agua se usa en, por ejemplo, 10 - 50 v/p, con preferencia 20 - 40 v/p, con más preferencia 20 - 30 v/p, con respecto al compuesto IA, que varía de acuerdo con la clase de solvente usado. Si

es necesario, se puede añadir un cristal de siembra (cristal HA) producido por separado durante el enfriamiento,.

El cristal de siembra mencionado anteriormente (cristal HA) se puede obtener mediante la disolución del compuesto IA obtenido de acuerdo con la etapa 4 mencionada anteriormente WO 2005/063743 y similares en etanol-agua a una temperatura entre 50°C y 100°C, con preferencia entre 70°C y 90°C, si es necesario con enfriamiento de la mezcla con agitación a una temperatura entre -5°C y temperatura ambiente. Con más preferencia, se puede usar un cristal obtenido por pulverización del cristal obtenido mediante un molino de chorro y similares como un cristal de siembra.

Mediante el método mencionado anteriormente, un cristal del compuesto IA o un monohidrato de este se puede producir de manera eficiente con un cierto nivel de calidad y con buena reproducibilidad.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto IA contiene formas cristalinas de anhídrido, monohidrato, etanolato y similares. Un cristal que no se transforma en otra forma, incluso en condiciones muy duras, por ejemplo, alta temperatura, alta humedad y similares, es particularmente superior desde el punto de vista del aspecto de la producción de un producto farmacéutico que se debe suministrar en forma estable. Además, se desea un cristal superior en cuanto a la capacidad de absorción oral como principio activo de una preparación farmacéutica oral.

Por ejemplo, en el caso del compuesto IA, el compuesto IA obtenido de acuerdo con el ejemplo 504 del documento WO 2005/063743 es 0,5 etanolato (cristal EA) (Ejemplo de referencia 3), y los cristales de monohidrato, anhídrido y similares se pueden obtener con buena reproducibilidad mediante el control de las condiciones de cristalización del compuesto IA. De estos, el cristal A y cristal HA se pueden obtener específicamente por el método descrito en los

Ejemplos 13 - 14 con buena reproducibilidad. De estos, Un cristal es superior en estabilidad (ver Ejemplo Experimental 1), y se puede conservar con una cierta calidad durante largo plazo.

Tal cristal A y cristal HA muestran capacidad de absorción oral superior, (ver el Ejemplo experimental 2), y son preferibles como principio activo de un producto farmacéutico.

Un cristal del compuesto IA o un monohidrato del mismo se granula por pulverización y similares, si es necesario, y se puede usar como un ingrediente activo de una preparación farmacéutica, por ejemplo, un agente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades como enfermedad de Parkinson, trastorno del sueño, resistencia analgésica a opioides, migraña, trastorno del movimiento, depresión, trastorno de ansiedad y similares.

Mientras que un cristal del compuesto IA o un monohidrato del mismo se puede administrar como tal, en general se proporciona de forma conveniente como diversas preparaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se usan para animales o seres humanos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, como ingrediente activo, un cristal del compuesto IA o un monohidrato del mismo en forma individual o como una mezcla con cualquier otro ingrediente activo para el tratamiento. Dichas preparaciones farmacéuticas se producen mezclando el ingrediente activo con uno o más clase de portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyente, solvente, excipiente y similares), y de acuerdo con cualquier método bien conocido en el campo técnico del estudio formulación de fármacos.

Como vía de administración, se de modo conveniente la más eficaz para el tratamiento, que puede ser oral o, por ejemplo, parenteral tal como por vía intravenosa y similares.

Los ejemplos de la forma de administración incluyen comprimidos, preparación externa, inyección y similares.

Por ejemplo, los comprimidos y similares adecuados para administración oral se pueden producir usando excipientes tales como lactosa y similares, desintegrantes tales como almidón y similares, lubricantes tales como estearato de magnesio y similares, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa y similares, y similares.

Ejemplos de la preparación externa y similares adecuados para la administración parenteral incluyen ungüento, crema, linimento, loción, cataplasma, yeso, cinta y similares. Por ejemplo, se pueden producir ungüento, crema y similares mediante la disolución o dispersión mixta el ingrediente activo en una base tal como vaselina blanca y similares. También, por ejemplo, se pueden producir inyección y similares usando un diluyente, un solvente y similares, tal como solución salina, solución de glucosa o una mezcla de agua salada y una solución de glucosa, y similares.

La frecuencia de dosis y administración de un cristal del compuesto IA o un monohidrato del mismo varía de acuerdo con la forma de administración, edad, peso corporal de los pacientes, propiedades o gravedad de los síntomas por tratar, y similares. Para la administración oral, se administran generalmente 0,01 - 1000 mg, con preferencia 0,05 - 100 mg, por adulto en una a varias porciones por día. Para la administración parenteral tal como administración intravenosa y similares, se administran generalmente 0,001 - 1,000 mg, con preferencia 0,01 - 100 mg, por adulto de una a varias veces por día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían de acuerdo con las diversas condiciones mencionadas anteriormente.

La presente invención se explica más específicamente en la siguiente por referencia a los Ejemplos y Ejemplos de

referencia, que no se deben interpretar como limitativas.

El espectro de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) usado en los Ejemplos y Ejemplos de referencia se midieron a 270 MHz o 300 MHz, y el intercambio de protones no se puede observar claramente de acuerdo con el compuesto y las condiciones de medición. Por indicación de la multiplicidad de señales, se emplean los generalmente usados, en br significa una señal aparentemente amplia.

La difracción de rayos X en polvo (método de permeación) se midió mediante la pulverización una muestra en un mortero de ágata, colocación de una cantidad apropiada de esta en una placa de muestra, y la medición de picos de difracción mediante el cambio del ángulo de difracción 2θ de 5° a 40° . Los rayos X irradiados usados fueron rayos $K\alpha$ de cobre (rayos $\text{Cu}K\alpha$), y el voltaje del tubo se ajustó a 5 kV, la corriente eléctrica del tubo se ajustó a 40 mA, ángulo de paso se ajustó a $0,017^\circ$, y el tiempo de recuento se ajustó a $0,56^\circ/\text{segundo}$. El análisis térmico se llevó a cabo mediante la colocación de aproximadamente 2 mg de una muestra en una celda de aluminio, y la medición de calorías diferencial de barrido (DSC) a una velocidad de aumento de temperatura de $10^\circ/\text{min}$.

[Ejemplo 1] Producción de 4-(furan-2-il)-2-ter-butilaminotiazol-5-il=piridin-2-il=cetona (compuesto C-1)

El Compuesto A-1 (228 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 y bromhidrato de 2-(bromoacetil)piridina (281 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en DMF (2,8 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 9 hr. A la mezcla se añadió agua (4,0 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:acetato

de etilo= 9:1) para proporcionar el compuesto C-1 (271 mg, 82%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,50 (s, 9H), 6,03 (brs, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,9 Hz, 4,9 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,8 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 3,5 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,9 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (ddd, J = 7,9 Hz, 1,0 Hz, 0,9 Hz, 1H), 8,63 (ddd, J = 4,9 Hz, 1,8 Hz, 0,9 Hz, 1H). LC/MS ESI(+) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 2] Producción de 4-(furan-2-il)-2-ter-butilaminotiazol-5-il=piridin-3-il=cetona (compuesto C-2)

El Compuesto A-1 (218 mg, 0,96 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 y bromhidrato de 3-(bromoacetil)piridina (278 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 10 hr. A la mezcla se añadió agua (4,0 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo= 7:3) para proporcionar el compuesto C-2 (207 mg, 66%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 6,19 (brs, 1H), 6,31 (dd, J = 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 3,5 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,8 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1 Hz, 5,0 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1,7 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 5,0 Hz, 1,7 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 2,2 Hz, 0,7 Hz, 1H). LC/MS ESI(+) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 3] Producción de 4-(furan-2-il)-2-ter-butilaminotiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (compuesto C-3)

El Compuesto A-1 (30 mg, 0,13 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 y 4-bromoacetiltetrahidropirano (25 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 40°C for 8,5 hr. A la mezcla se añadió agua (0,5 mL),

y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (0,5 mL), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto C-3 (37 mg, 92%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,60-1,95 (m, 4H), 3,06 (tt, J = 11,1 Hz, 3,9 Hz, 1H), 3,40 (dt, J = 11,6 Hz, 2,2 Hz, 2H), 4,02 (ddd, J = 11,6 Hz, 4,2 Hz, 2,2 Hz, 2H), 5,81 (brs, 1H), 6,55 (dd, J = 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 3,5 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,8 Hz, 0,7 Hz, 1H). LC/MS ESI(+) m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 4] Producción de 4-(furan-2-il)-2-(1-metil-1-feniletíl)aminotiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (compuesto C-4)

El Compuesto A-2 (580 mg, 2,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 y 4-bromoacetiltetrahidropirano (416 mg, 2,0 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 8 hr. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 4:1 - 1:1) para proporcionar el compuesto C-4 (690 mg, 87%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,53-1,83 (m, 4H), 1,76 (s, 6H), 2,79 (tt, J = 12,9 Hz, 3,7 Hz, 1H), 3,29 (dt, J = 11,6 Hz, 2,3 Hz, 2H), 3,94 (ddd, J = 11,6 Hz, 3,6 Hz, 2,3 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 3,5 Hz, 1,7 Hz, 1H), 6,76 (brs, 1H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 1,7 Hz, 0,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 5] Producción de 2-amino-4-(furan-2-il)tiazol-5-il=piridin-2-il=cetona (compuesto D-1)

El Compuesto C-1 (263 mg, 0,80 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (2,6

mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 hr. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (6,0 mL), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto D-1 (140 mg, 64%).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 6,56 (dd, *J* = 3,5 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 3,5 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,94-8,08 (m, 2H), 8,05 (brs, 2H), 8,57 (ddd, *J* = 5,0 Hz, 1,7 Hz, 0,9 Hz, 1H). LC/MS ESI(+) *m/z* 272 [M+H]⁺.

[Ejemplo 6] Producción de 2-amino-4-(furan-2-il)tiazol-5-il=piridin-3-il=cetona (compuesto D-2)

El Compuesto C-2 (207 mg, 0,63 mmol) obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (2,0 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 hr. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (3,0 mL), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto D-2 (127 mg, 74%).

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 6,40 (dd, *J* = 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 3,5 Hz, 0,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 1,8 Hz, 0,4 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 4,9 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (brs, 2H), 8,60 (dd, *J* = 4,9 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 2,2 Hz, 0,6 Hz, 1H). LC/MS ESI(+) *m/z* 272 [M+H]⁺.

[Ejemplo 7] Producción de 2-amino-4-(furan-2-il)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (compuesto D-3) - (1)

El Compuesto C-3 (30 mg, 0,09 mmol) obtenido en el Ejemplo 3 se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (1,0 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 hr. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido

se lavó con agua (0,5 mL), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto D-3 (22 mg, 87%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,68-1,95 (m, 4H), 2,99 (tt, $J = 11,0$ Hz, 3,9 Hz, 1H), 3,40 (dt, $J = 11,6$ Hz, 2,4 Hz, 2H), 4,02 (ddd, $J = 11,6$ Hz, 4,0 Hz, 2,4 Hz, 2H), 5,58 (brs, 2H), 6,56 (dd, $J = 3,5$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H). LC/MS ESI(+) m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 8] Producción de compuesto D-3 - (2)

Una mezcla del Compuesto C-3 (80 g, 0,24 mol) obtenido en el Ejemplo 3, ácido clorhídrico concentrado (200 mL) y agua (200 mL) se agitó a 95 - 108°C durante 4 hr mientras que se evaporan las sustancias de punto de ebullición bajo. A la mezcla se añadió gota a gota a 95°C agua tibia (80 mL) a 90°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego a 85°C durante 30 min, y se enfrió a 50°C. Se añadió gota a gota metanol (240 mL). La mezcla se ajustó a pH 9,5 con solución acuosa de hidróxido de sodio (8 mol/L), se enfrió a 5°C, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con solución acuosa de metanol 10% frío, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto D-3 (61 g, 92%).

[Ejemplo 9] Producción de compuesto D-3 - (3)

El Compuesto C-4 (50 mg, 0,13 mmol) obtenido en el Ejemplo 4 se disolvió en ácido trifluoroacético (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 hr. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo= 1:1) para proporcionar el compuesto D-3 (21 mg, 59%).

[Ejemplo 10] Producción de monohidrato de N-[4-(furan-2-il)-

5-(tetrahidrofuran-4-carbonil)thiazol-2-il]-6-metilpiridine-3-carboxamida (compuesto IA)

Una mezcla de compuesto D-3 (500 g, 1,80 mol) obtenido en el Ejemplo 7, carbón activado (C2, 25 g) y DMF (1,3 L) se agitó a 60°C durante 1 hr. El carbón activado se filtró a la misma temperatura, al filtrado se añadieron ácido 6-metilnicotínico (419 g, 3,06 mol), CDI (495 g, 3,06 mol) y DMF (875 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 hr. La mezcla se enfrió a 60°C, se añadieron carbón activado (C2, 50 g) y DMF (250 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. El carbón activado se filtró a la misma temperatura, y se lavó con DMF (500 mL) a la misma temperatura. El filtrado se enfrió a 40°C, se añadió gota a gota agua (1,5 L) durante 30 min con agitación a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Adicionalmente se añadió agua (1,5 L) gota a gota. La mezcla se enfrió a 5°C, se agitó durante 6 hr, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con solución acuosa de metanol 50% frío (1,0 L), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto monohidrato IA (619 g, rendimiento 84%).

[Ejemplo 11] Producción del cristal monohidrato del compuesto IA (cristal HA)

El monohidrato del Compuesto IA (80 g, 0,19 mol) obtenido en el Ejemplo 10 se disolvió en un solvente mixto de agua (0,56 L) y acetona (2,24 L) a 55°C, se añadió carbón activado (C2, 8 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. El carbón activado se filtró a la misma temperatura, y se lavó con solución acuosa de acetona 80% tibia (0,16 L). El cristal HA (0,40 g) obtenido en el Ejemplo 13 se añadió como un cristal de siembra mientras que se agita el filtrado a 40°C, y la mezcla se enfrió a 0°C durante 3 hr, y se agitó a la misma temperatura durante 15 hr. El sólido precipitado se

recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con solución acuosa de acetona 50% fría (0,10 L), y se secó a presión reducida a 45°C durante 48 hr para proporcionar el cristal HA del compuesto IA (72 g, rendimiento 90%).

resultados de la medición de difracción de rayos X de polvo: picos en ángulos de difracción (2θ) = 8,1, 12,0, 14,7, 16,3, 21,1, 21,8, 23,0, 24,4, 24,7, 28,3° (ver Fig. 1).

resultados de la medición del análisis térmico (DSC): picos endotérmicos a aproximadamente 133°C y aproximadamente 209°C.
[Ejemplo 12] Producción del cristal anhídrido del compuesto IA (cristal A)

El monohidrato del Compuesto IA (300 g, 0,72 mol) obtenido en el Ejemplo 10 se disolvió en alcohol isobutílico (8,1 L) a 80°C, se añadió carbón activado (C2, 30 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. El carbón activado se filtró a la misma temperatura, y se lavó con alcohol isobutílico tibio (0,6 L). El cristal A (1,5 g) obtenido en el Ejemplo 14 se añadió como cristal de siembra al filtrado mientras que se agita el filtrado a 70°C. La mezcla también se agitó a la misma temperatura durante 1 hr, se enfrió a 5°C durante 6 hr, y también se agitó a la misma temperatura durante 18 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con alcohol isobutílico frío (0,60 L), y se secó a presión reducida a 50°C para proporcionar el cristal A (262 g, rendimiento 93%).

resultados de la medición de difracción de rayos X de polvo: picos en ángulos de difracción (2θ) = 8,3, 12,6, 16,5, 19,1, 19,5, 20,8, 21,2, 22,4, 23,8, 27,0° (ver Fig. 2).

resultados de la medición del análisis térmico (DSC): pico endotérmico a aproximadamente 210°C.

[Ejemplo 13] Producción de cristal de siembra de cristal HA

El monohidrato del Compuesto IA (550 g, 1,38 mol) obtenido en el Ejemplo 10 se disolvió en un solvente mixto de agua (1,1 L) y etanol (9,9 L) a 80°C. La solución se

añadió gota a gota al agua (1,1 L) durante 20 min, y la mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 hr, y también a 0°C durante 2,5 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con un solvente mixto (400 mL) de agua fría (320 mL) y etanol frío (80 mL), y se secó a presión reducida a 55°C para proporcionar el cristal HA (525 g, rendimiento 95%).

El cristal HA (515 g) se pulverizó por un molino de chorro y se usó el cristal pulverizado como un cristal de siembra.

resultados de la medición de difracción de rayos X de polvo: picos en ángulos de difracción (2θ) = 8,1, 12,0, 14,7, 16,3, 21,1, 21,8, 23,0, 24,4, 24,7, 28,3°.

[Ejemplo 14] Producción de cristal de siembra de cristal A

Monohidrato del Compuesto IA (40 g, 96 mmol) obtenido en el Ejemplo 10 se disolvió en alcohol isobutílico (1,2 L) a 80°C, y la solución se enfrió a 5°C durante 8 hr. La solución también se agitó a la misma temperatura durante 16 hr, el sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con alcohol isobutílico frío (80 mL), y se secó a presión reducida a 50°C para proporcionar el cristal A (37 g, rendimiento 95%). El cristal A (34 g) se pulverizó en un molino a chorro. El cristal pulverizado se usó como un cristal de siembra.

resultados de la medición de difracción de rayos X de polvo: picos en ángulos de difracción (2θ) = 8,3, 12,6, 16,5, 19,1, 19,5, 20,8, 21,2, 22,4, 23,8, 27,0°.

(Ejemplo de referencia 1) Producción de 1-ter-butil-3-(furan-2-il)carboniltiourea (compuesto A-1)

Tiocianato de sodio (0,91 g, 11 mmol) se suspendió en THF (5,0 mL), se añadió cloruro de 2-furoilo (1,0 mL, 10 mmol) a 40°C, y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de enfriar en hielo, se añadió ter-butilamina (1,1 mL, 11 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 40°C durante 30

min. Se añadió agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua (5,0 mL), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto A-1 (1,86 g, 81%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,59 (s, 9H), 6,59 (dd, *J* = 3,6 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 3,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,7 Hz, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (brs, 1H), 10,62 (brs, 1H). LC/MS (ESI(+)) *m/z* 227 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 2) Producción de 1-(1-metil-1-feniletil)-3-(furan-2-il)carboniltiurea (compuesto A-2)

Tiocianato de sodio (922 mg, 11 mmol) se suspendió en THF (5,0 mL), se añadió cloruro de 2-furoilo (1,0 mL, 10 mmol) a 40°C, y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de enfriar en hielo, 1-metil-1-feniletilamina (1,5 mL, 11 mmol) se añadió a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. Se añadió agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (3,0 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto A-2 (1,85 g, 63%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,90 (s, 6H), 6,60 (dd, *J* = 3,6 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,20-7,42 (m, 5H), 7,33 (dd, *J* = 3,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,7 Hz, 0,8 Hz, 1H), 8,91 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H).

(Ejemplo de referencia 3) Producción de compuesto IA por el método descrito en WO2005/063743 (producción de compuesto IA 0,5 etanolato (cristal EA))

De la misma manera que en el Ejemplo 504 de WO 2005/063743, se obtuvo el compuesto IA como un sólido marrón pálido. Se confirmó que el sólido obtenido es el cristal 0,5

etanolato del compuesto IA (cristal EA) a partir de varios datos del espectro (espectro ^1H RMN, difracción de rayos X de polvo, análisis térmico, análisis elemental y similares). resultados de la medición de difracción de rayos X de polvo: picos en ángulos de difracción (2θ)= 7,4, 9,0, 10,0, 12,7, 16,3, 17,7, 19,3, 19,8, 23,9, 27,2° (ver Fig. 3). resultados de la medición del análisis térmico (DSC): picos endotérmicos a aproximadamente 154°C, aproximadamente 198°C y aproximadamente 208°C.

Ejemplo experimental 1: Prueba de estabilidad

El cristal A obtenido en el Ejemplo 12 se conservó en las condiciones de 40°C/75% de HR (humedad relativa) y 40°C/90% de HR (humedad relativa) durante 6 meses cada uno, y se midió la difracción de rayos X en polvo. Cuando se comparó con el patrón de difracción en el momento del inicio de la conservación, el patrón de difracción no mostró ningún cambio en ambas condiciones. Se confirmó que el cristal A es estable incluso después de la conservación durante largo plazo en condiciones humidificada de 40°C/75% HR (humedad relativa) y 40°C/90% HR (humedad relativa).

El cristal de HA obtenido en el Ejemplo 11 se conservó durante 2 semanas a 60°C, y luego se midió la difracción de rayos X de polvo. Cuando se compara con el patrón de difracción en el momento del inicio de la conservación, se confirmó que el patrón de difracción después de la conservación muestra una característica del pico de difracción del cristal. Es decir, se considera que una parte de cristal de HA experimenta la transición de cristal a un cristal a 60°C.

Ejemplo experimental 2: Prueba de capacidad de absorción

El cristal HA y el cristal A obtenidos en los Ejemplos 11 y 12 se administraron por vía oral a ratas macho respectivamente, se evaluaron las cinéticas plasmáticas del

compuesto IA. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2.

[Tabla 1]

Tabla 1 Cinética plasmática del cristal HA

dosis	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	BA (%)
1 mg/kg	1,33±0,58	1500±100	2,08±0,13	5930	59,5
10 mg/kg	2,00±0,00	10900±800	3,43±1,14	56600	56,8

[Tabla 2]

Tabla 2 Cinética plasmática del cristal A

dosis	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	BA (%)
1 mg/kg	1,00±0,00	1410±270	2,26±0,26	5350	53,7
10 mg/kg	1,67±0,58	11400±1400	1,77±0,09	51000	51,2

Como resultado, el cristal HA y el cristal A mostraron buena biodisponibilidad, y se confirmó que tienen propiedades superiores como productos farmacéuticos.

La concentración plasmática aumentó más rápidamente en el cristal A que en el cristal HA.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (I), que tiene una acción antagonista del receptor A_{2A} de adenosina y es útil como agente terapéutico para, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, resistencia analgésica a opioides, migraña, trastorno del movimiento, depresión, trastorno de ansiedad y similares, un cristal de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un monohidrato de este y un método de producción de este y similares. Los métodos de producción de la presente invención son útiles como métodos de producción industrial de un principio activo

de un producto farmacéutico. Asimismo, una forma de cristal de un compuesto representado por la fórmula (IA) o un monohidrato de este de la presente invención es útil como un principio activo de un producto farmacéutico.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N° 2015-2964 presentada en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente.