

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 475**

51 Int. Cl.:
C07D 277/28 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06731629 .9**
- 96 Fecha de presentación: **05.04.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1866297**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO DE AMINOMETILTIAZOL.**

30 Prioridad:
07.04.2005 JP 2005110702

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

73 Titular/es:
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
27-1, SHINKAWA 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP

72 Inventor/es:
TANAKA, Kazuyuki;
TAKANO, Naoyuki y
SEKO, Shinzo

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 376 475 T3

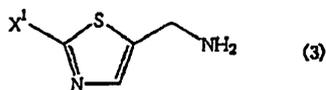
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

DESCRIPCIÓN

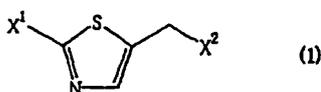
Procedimiento para la producción de un compuesto de aminometiltiazol.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de tiazol.

Un compuesto de tiazol representado por la fórmula (3):

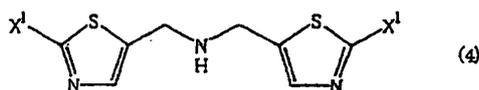


donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, representativo del cual es 2-cloro-5-(aminometil)tiazol, es un compuesto útil como intermedio para medicamentos y productos agroquímicos (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 1). Para su producción, se conocen diversos procedimientos. Por ejemplo, hay (a) un procedimiento en el que un compuesto representado por la fórmula (1):



donde X¹ se define como antes, y X² representa un átomo de halógeno, se hace reaccionar con hexametilentetramina, seguido de hidrólisis (véanse, por ejemplo, los Documentos de Patente 2 y 3), (b) un procedimiento en el que un compuesto representado por la anterior fórmula (1) se hace reaccionar con ftalimiduro de potasio, seguido de degradación de la hidrazina (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 2), (c) un procedimiento en el que un compuesto representado por la anterior fórmula (1) se hace reaccionar con formamida, seguido de hidrólisis (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 4), y (d) un procedimiento en el que un compuesto representado por la anterior fórmula (1) se hace reaccionar con amoníaco (véanse, por ejemplo, los Documentos de Patente 2 y 5).

En todos los procedimientos (a) a (c) mencionados anteriormente, los rendimientos del compuesto de tiazol objetivo representado por la fórmula (3) son bajos, y esos procedimientos no son satisfactorios desde el punto de vista industrial. Si bien el procedimiento (d) es ventajoso sobre los procedimientos (a) a (c) ya que se utiliza amoníaco que es menos costoso, se ha demandado una mejora adicional debido a que se forma una cantidad considerable de un compuesto representado por la fórmula (4):



donde X¹ se define como antes, como subproducto incluso cuando el amoníaco se utiliza en la cantidad de 20 moles o más por mol del compuesto representado por la anterior fórmula (1), y el rendimiento del compuesto de tiazol objetivo representado por la fórmula (3) por lo tanto es bajo.

Documento de Patente 1: JP 7-14916 B

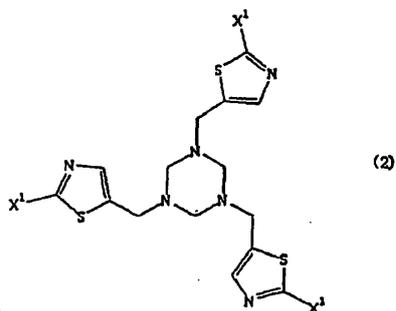
Documento de Patente 2: JP 4-234864 A

Documento de Patente 3: JP 4-21674 A

Documento de Patente 4: JP 5-286936 A

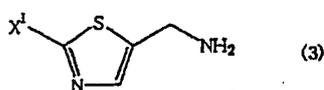
Documento de Patente 5: JP 2000-143648 A

En las circunstancias anteriores, los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para desarrollar un procedimiento ventajoso industrialmente para la producción de un compuesto de tiazol representado por la fórmula (3) por medio del uso de amoníaco poco costoso con la supresión de la formación de un compuesto representado por la fórmula (4) como subproducto. Como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que el compuesto de tiazol objetivo representado por la fórmula (3) se puede producir suprimiendo la formación del compuesto representado por la fórmula (4) como subproducto haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1), amoníaco, y formaldehído que también es poco costoso y es fácilmente asequible para obtener un compuesto de hexahidrotiazina representado por la fórmula (2) :

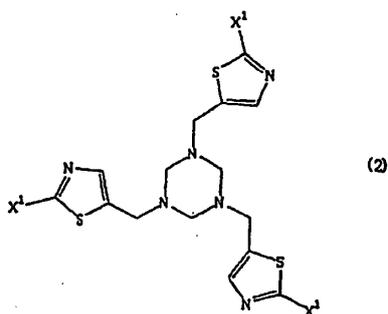


donde X¹ se define como antes, haciendo reaccionar a continuación el compuesto resultante representado por la fórmula (2) con hidroxilamina en condiciones ácidas. De este modo, se ha completado la presente invención.

5 Esto es, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de tiazol representado por la fórmula (3) :



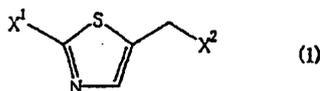
donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de hexahidrotriazina representado por la fórmula (2):



10 donde X¹ se define como antes, con hidroxilamina en condiciones ácidas.

De acuerdo con la presente invención, un compuesto de tiazol que es útil como un intermedio para medicamentos y productos agroquímicos se puede producir ventajosamente desde el punto de vista industrial a la vez que se suprime la producción de un subproducto.

15 El compuesto de hexahidrotriazina de fórmula (2) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):



donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X² representa un átomo de halógeno (más adelante, abreviado como el compuesto (1)), con amoníaco y formaldehído. Esta reacción se explicará en primer lugar.

20 En la fórmula del compuesto (1), X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X² representa un átomo de halógeno. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Los ejemplos del compuesto (1) incluyen 5-(clorometil)tiazol, 2-cloro-5-(clorometil)tiazol, 2-cloro-5-(bromometil)tiazol, 2-bromo-5-(bromometil)tiazol, 2-cloro-5-(yodometil)tiazol, 2-bromo-5-(yodometil)tiazol y 2-yodo-5-(yodometil)tiazol.

El compuesto (1) se puede producir de acuerdo con un procedimiento conocido como se describe, por ejemplo, en el documento JP 4-234864 A.

5 El compuesto (1) puede estar en forma de un compuesto libre o una sal de adición de ácido. Los ejemplos del ácido para la sal de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido perclórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

10 En cuanto al amoníaco, se pueden utilizar gas amoníaco o amoníaco líquido. Alternativamente, se puede utilizar amoníaco acuoso. Adicionalmente, se puede utilizar una solución de amoníaco disuelto en un disolvente orgánico que pueda disolver el amoníaco, tal como metanol. Desde el punto de vista de la facilidad de manipulación y del rendimiento, preferiblemente, se utiliza una solución de amoníaco en un disolvente orgánico.

La cantidad de amoníaco que se puede utilizar es usualmente de 1 a 30 moles, preferiblemente de 2 a 15 moles, más preferiblemente de 2 a 10 moles por mol del compuesto (1). Cuando la sal de adición de ácido se utiliza como el compuesto (1), la cantidad de amoníaco que se puede utilizar se puede determinar teniendo en cuenta el ácido en la sal de adición de ácido.

15 En cuanto al formaldehído, se puede utilizar un gas formaldehído. Sin embargo, desde el punto de vista de la manipulación, es preferible utilizar paraformaldehído o formalina, más preferiblemente, paraformaldehído. La cantidad de formaldehído que se puede utilizar es usualmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 8 moles, más preferiblemente de 1 a 5 moles por mol del compuesto (1). Además, preferiblemente, la cantidad de amoníaco que se puede utilizar con respecto al compuesto (1) es mayor que la de formaldehído.

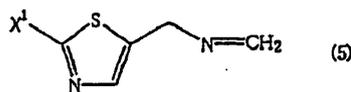
20 La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 15 a 100°C, preferiblemente de 20 a 90°C, y la reacción se realiza usualmente en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas de 0,5 MPa (presión manométrica) o menos.

25 La reacción se puede realizar sin disolvente, pero se realiza preferiblemente en un disolvente que sea inerte para la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y, xileno, disolventes hidrocarbonados halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno, disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como hexano, heptano y, ciclohexano, disolventes etéricos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano, disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, propionitrilo, dimetilsulfóxido y N,N-dimetilacetamida, y agua. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados entre sí. Es preferible un disolvente alcohólico o agua, y es más preferible un disolvente alcohólico. La cantidad del disolvente que se va a utilizar es usualmente de 1 a 10 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto (1).

35 La reacción se realiza mezclando y poniendo en contacto con el compuesto (1), amoníaco y formaldehído, y el orden de mezclado de los mismos no está limitado específicamente. Por ejemplo, se pueden mezclar el compuesto (1), amoníaco y formaldehído, y hacerlos reaccionar a una temperatura predeterminada, o el compuesto (1) y formaldehído se mezclan de antemano, y a esto se le puede añadir amoníaco para hacerlos reaccionar. Alternativamente, se mezclan de antemano amoníaco y formaldehído, y a esto se le puede añadir el compuesto (1) para hacerlos reaccionar. Alternativamente, se pueden añadir simultáneamente el compuesto (1) y amoníaco a formaldehído para hacerlos reaccionar, o se pueden añadir simultáneamente el compuesto (1) y formaldehído a amoníaco para hacerlos reaccionar.

40 Si fuera necesario, la reacción se puede realizar en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de trietilbenzilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro tetrametilamonio y bromuro de tetra-n-butilamonio, o un catalizador de transferencia de fase tal como un éter corona.

Por medio de esta reacción, parece que un compuesto de metilenimina representado por la siguiente fórmula (5):



45 donde X¹ se define como antes, que es un intermedio inestable se formaría una vez, seguido de trimerización del compuesto de metilenimina representado por la fórmula (5) para producir el compuesto de hexahidrotiazina (2).

50 Una vez completada la reacción, se obtiene la mezcla de reacción que contiene el compuesto de hexahidrotiazina (2), y se puede aislar el compuesto de hexahidrotiazina (2), por ejemplo, sometiendo la mezcla de reacción a tratamiento de concentración. Alternativamente, por medio de la refrigeración de la mezcla de reacción tal cual o después de someterla a un tratamiento de concentración parcial, se puede aislar el compuesto de hexahidrotiazina (2) en forma de cristales. Alternativamente, el compuesto de hexahidrotiazina (2) se puede aislar añadiendo agua y

un disolvente orgánico hidrófobo a la mezcla de reacción tal cual o después de someterla a un tratamiento de concentración para realizar la extracción, y concentrando la capa orgánica resultante. Alternativamente, el compuesto de hexahidrotiazina (2) se puede aislar en forma de una sal de adición de ácido tal como hidrocloreuro o sulfato.

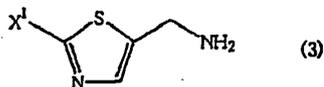
5 Los ejemplos del disolvente orgánico hidrófobo incluyen disolventes hidrocarbonados halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno, ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de butilo, disolventes cetónicos tales como metil etil cetona y metil isobutil cetona, y disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y xileno. Estos disolventes se pueden utilizar solos o en una combinación de los mismos. La cantidad del disolvente que se va a utilizar no está limitada específicamente.

10 Alternativamente, la mezcla de reacción o la capa orgánica que contiene el compuesto de hexahidrotiazina (2) se puede utilizar en la posterior etapa para el tratamiento mediante hidrólisis descrito más adelante sin aislamiento del compuesto de hexahidrotiazina (2) de la mezcla de reacción.

Los ejemplos del compuesto de hexahidrotiazina (2) obtenido de este modo incluyen 1,3,5-tris((tiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina y 1,3,5-tris((2-bromotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina.

15

A continuación, se explicará la etapa para hacer reaccionar el compuesto resultante de hexahidrotiazina (2) con hidroxilamina en condiciones ácidas para producir un compuesto de tiazol representado por la fórmula (3):



donde X^1 se define como antes (más adelante, abreviado como compuesto de tiazol (3)).

20 Esta etapa es para hacer reaccionar el compuesto de hexahidrotiazina (2) con hidroxilamina en condiciones ácidas para producir el compuesto de tiazol (3), y se realiza usualmente poniendo en contacto y mezclando el compuesto de hexahidrotiazina (2) e hidroxilamina en condiciones ácidas.

En cuanto a la hidroxilamina, se puede utilizar su compuesto libre, o se puede utilizar una sal de adición de ácido tal como hidrocloreuro de hidroxilamina ($NH_2OH \cdot HCl$), y sulfato de hidroxilamina ($(NH_2OH)_2 \cdot H_2SO_4$). En cuanto a tal hidroxilamina, se utiliza usualmente hidroxilamina asequible comercialmente. Además, tal hidroxilamina se puede utilizar tal cual, o se puede utilizar en forma de una solución tal como una solución acuosa.

25

La cantidad de tal hidroxilamina que se va a utilizar es usualmente de 1 a 30 moles, preferiblemente de 1 a 15 moles, más preferiblemente de 1 a 10 moles por mol del compuesto de hexahidrotiazina (2).

El compuesto de hexahidrotiazina (2) e hidroxilamina se ponen en contacto y se mezclan en condiciones ácidas usualmente en una solución acuosa o en una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico. La cantidad de agua o de mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico que se va a utilizar es usualmente de 0,5 a 20 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de hexahidrotiazina (2). Cuando se utiliza una mezcla de agua y un disolvente orgánico, la razón de mezcla del agua y el disolvente orgánico no está específicamente limitada. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y xileno, disolventes hidrocarbonados halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno, disolventes etéricos tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butilo y tetrahidrofurano, y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol e isopropanol.

30

Los ejemplos del ácido que se va a utilizar, cuando la hidroxilamina se hace reaccionar en condiciones ácidas, incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico y ácido cítrico. Es preferible un ácido mineral, y es más preferible el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico. La cantidad del ácido que se va a utilizar no está limitada específicamente con tal que la hidroxilamina y el compuesto de hexahidrotiazina (2) se puedan poner en contacto y mezclar en condiciones ácidas.

40

La hidroxilamina se puede añadir al compuesto de hexahidrotiazina (2), o el compuesto de hexahidrotiazina (2) se puede añadir a la hidroxilamina. La temperatura a la cual se hace reaccionar la hidroxilamina se encuentra usualmente en el intervalo de 0 a 100°C, preferiblemente 0 a 50°C.

45

Después de hacer reaccionar la hidroxilamina con el compuesto de hexahidrotiazina (2) en condiciones ácidas y, si fuera necesario, mantener la mezcla de reacción durante un tiempo predeterminado, se puede obtener una solución de una sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3), y a continuación la sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) se puede aislar, por ejemplo, concentrando la solución.

50

5 Cuando la hidroxilamina se hace reaccionar con el compuesto de hexahidrotiazina (2) en condiciones ácidas, se forma formaldoxima como un producto de reacción de la reacción de la hidroxilamina y el formaldehído o un trímero del mismo junto con una sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3). Por lo tanto, es preferible que, por ejemplo, la solución anteriormente mencionada que contiene una sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) se extraiga mediante la adición de una base y, si fuera necesario, un disolvente orgánico hidrófobo en condiciones alcalinas para separarla en una capa orgánica que contiene el compuesto de tiazol (3), y una capa acuosa que contiene la formaldoxima o un trímero de la misma. Por medio de la concentración de la capa orgánica resultante, se puede aislar el compuesto de tiazol (3) que tiene una alta pureza. El compuesto de tiazol (3) aislado se puede convertir en una sal de adición de ácido tal como el hidrocloreuro, haciéndolo reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico. Los ejemplos de la base incluyen un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, y la base se utiliza usualmente a una cantidad tal que el pH de la capa acuosa en el tratamiento de extracción anterior se encuentra en el intervalo de 8 a 14, preferiblemente de 10 a 14. Los ejemplos del disolvente orgánico hidrófobo incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y xileno, disolventes hidrocarbonados halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno, ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de butilo, y disolventes cetónicos tales como metil etil cetona y metil isobutil cetona. Estos disolventes se pueden utilizar solos o en una combinación de los mismos. La cantidad del disolvente que se va a utilizar no está limitada específicamente.

20 Adicionalmente, se obtiene una solución acuosa que contiene una sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) mezclando la capa orgánica que contiene el compuesto de tiazol (3) obtenida por medio del tratamiento de extracción anterior, con una solución acuosa de un ácido, separando a continuación la mezcla en capas. La sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) se puede aislar concentrando la solución acuosa que contiene una sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) tal cual o concentrando parcialmente la solución acuosa. Alternativamente, se puede añadir un disolvente insuficiente que a penas disuelva la sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) a la solución acuosa que contiene la sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) para precipitar los cristales de la sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3). Los ejemplos de la solución acuosa de un ácido incluyen una solución acuosa de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y ácido metanosulfónico. La solución acuosa se utiliza en tal cantidad que el pH de la capa acuosa después de la extracción se encuentra en un intervalo de usualmente 2,5 a 5,5, preferiblemente de 3 a 5. Casualmente, cuando la solución acuosa resultante que contiene la sal de adición de ácido del compuesto de tiazol (3) se colorea, la solución acuosa se puede someter a decoloración, por ejemplo, por medio de la adición de un agente decolorante tal como carbón activado a la solución acuosa.

Los ejemplos del compuesto de tiazol (3) obtenido de este modo incluye 5-(aminometil)tiazol, 2-cloro-5-(aminometil)tiazol y, 2-bromo-5-(aminometil)tiazol,

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos explicarán adicionalmente la presente invención con más detalle, pero no se debe considerar que limitan el alcance de la presente invención. Todos los porcentajes y partes son en peso, a no ser que se establezca lo contrario. Para el análisis, se utilizó el método de cromatografía líquida de alta resolución (LC).

Ejemplo 1

40 Un autoclave de acero inoxidable se cargó con 3,69 partes (contenido: 92%) de paraformaldehído, 21,8 partes de una solución de amoníaco/metanol al 12,8%, 1,4 partes de metanol, y 6,96 partes (contenido: 97,6%) de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol, y la mezcla se hizo reaccionar agitando a una temperatura interna de 40°C durante 3 horas, a continuación a 50°C durante 3 horas, y adicionalmente a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante que contiene 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina se enfrió a una temperatura interna de 50°C, y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado resultante se le añadieron 24,4 partes de agua, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado resultante se le añadieron 28,4 partes de tolueno para realizar la extracción a una temperatura interna de 70°C, obteniéndose de ese modo 36,5 partes de una capa de tolueno que contenía 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina, y una capa acuosa. A la capa de tolueno se le añadieron 10,4 partes de agua, y a esto se le añadieron 13,9 partes de una solución acuosa de sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato: 23,8%) a lo largo de 2,5 horas. A la mezcla se le añadieron 4,2 partes de ácido clorhídrico al 35% a lo largo de 2 horas mientras se mantenía la temperatura interna en el intervalo de 20 a 30°C. La mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 30 minutos agitando, y se sometió a tratamiento de degradación. A la mezcla se le añadieron 20,9 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 13,6, y la mezcla resultante se separó en capas para obtener una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo tres veces con tolueno, y las capas de tolueno resultantes se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente. Después de lavar la capa orgánica combinada con 2,3 partes de una solución acuosa al 14% de hidróxido de sodio, se le añadieron a esto 9,1 partes de agua, y a esto se le añadieron adicionalmente 3,6 partes de ácido clorhídrico al 35% en peso para ajustar el pH a 4,6. Las capas se separaron, y 18,1 partes de la capa acuosa resultante se concentraron en condiciones de presión reducida para obtener 14,7 partes del residuo concentrado. Al residuo concentrado se le añadió agua para obtener 15,7 partes (contenido:

41,8%) de una solución acuosa que contenía hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 87,6% (en términos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol), y el rendimiento de bis((2-clorotiazol-5-il)metil)amina fue de 0,1% (en términos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol).

Ejemplo de Referencia 1

- 5 Un autoclave de vidrio se cargó con 29,3 partes de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol (contenido: 95,7%), 15,8 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 87,3 partes de una solución al 13% de amoníaco/metanol, y la mezcla se hizo reaccionar agitando a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. El valor máximo de la presión interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,08 MPa. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción que contenía 2-cloro-5-(metilidenaminometil)tiazol se enfrió a una temperatura interna de 5°C, y el sólido precipitado se recogió por medio de filtración. El sólido recogido se secó a presión reducida para obtener 21,9 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina.

MS(FD): m/z 480 en el pico monoisotópico (patrón de isótopo C1×3)

RMN H1 (CDCl₃, 270 MHz, δ/ppm)

3,50 (s ancho, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,33 (s, 1H)

- 15 RMN C¹³ (CDCl₃, 68 MHz, δ/ppm)

48,85, 72,34, 138,73, 139,29, 151,71

Ejemplo 2

- A un matraz se le añadieron 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 15 partes de tolueno y 3,2 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se mantuvo a una temperatura interna de 60°C durante 20 30 minutos agitando. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 35°C, y se añadieron 18,3 partes de una solución acuosa de sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato: 14%). A la mezcla se le añadieron 13,2 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 12,2, y las capas se separaron para obtener la capa de tolueno que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol y una capa acuosa. La capa acuosa resultante se extrajo dos veces con 15 partes de tolueno, y las capas de tolueno resultantes se combinaron con la capa de tolueno obtenida previamente que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol para obtener 49,4 partes (contenido: 8,5%) de una 25 solución en tolueno que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 95,1% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo 3

- A un matraz se le añadieron 28 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 126 partes de tolueno, 30,2 partes de agua y 18,1 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se mantuvo a una temperatura 30 interna de 25°C durante 30 minutos agitando. A la mezcla se le añadieron 59,2 partes de una solución acuosa de sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato: 24%), y la mezcla se mantuvo a una temperatura interna de 25°C durante 30 minutos agitando. A la mezcla se le añadieron 84 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 13 o superior, y las capas se separaron para obtener una capa orgánica que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol, y una capa acuosa. La capa acuosa resultante se extrajo tres veces con tolueno, y las 35 capas de tolueno resultantes se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Después de lavar la capa orgánica con 11,6 partes de una solución acuosa al 14% de hidróxido de sodio, se añadieron a esto 41,9 partes de agua, y se añadieron adicionalmente 17,9 partes de ácido clorhídrico al 35% para ajustar el pH a 4,6. A continuación, las capas se separaron para obtener una capa acuosa que contenía 40 hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Después de concentrar la capa acuosa, se añadieron 0,3 partes de carbón activado para realizar la decoloración. Después de separar el carbón activado por medio de filtración, se añadió agua para obtener 84,2 partes (contenido: 36,2%) de una solución acuosa que contenía hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 94,9% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

- 45 **Ejemplo 4**

De la misma manera que en el Ejemplo 3 excepto que se utilizaron 17,1 partes de ácido sulfúrico al 50% en lugar de 18,1 partes de ácido clorhídrico al 35% en el Ejemplo 3, se obtuvieron 85,3 partes (contenido: 35,7%) de una solución acuosa que contenía hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de hidrocloreto de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 94,4% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

- 50 **Ejemplo 5**

A un matraz se le añadieron 28 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 126 partes de tolueno, 30,2 partes de agua, y 59,2 partes de una solución acuosa de sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato:

24%), y a esto se le añadieron gota a gota 18,1 partes de ácido clorhídrico al 35% mientras se mantenía una temperatura interna de 20 a 30°C. A continuación, la mezcla se mantuvo a una temperatura interna de 25°C durante 30 minutos agitando. A continuación, se le añadieron a esto 85 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 13 o superior, y las capas se separaron para obtener una capa orgánica que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo tres veces con tolueno, y la capa de tolueno resultante se combinó con la capa orgánica obtenida previamente. La capa orgánica combinada se lavó con 11,5 partes de una solución acuosa al 14% de hidróxido de sodio. A continuación, se añadieron 41,8 partes de agua, y se añadieron adicionalmente 17,8 partes de ácido clorhídrico al 35% para ajustar el pH a 4,7. Las capas se separaron, la capa acuosa resultante se concentró, y se añadieron 0,3 partes de carbón activado para realizar la decoloración. Después de separar el carbón activado por medio de filtración, se añadió agua para obtener 84,8 partes (contenido: 36,9%) de una solución acuosa que contenía hidrocloreuro de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de hidrocloreuro de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 96,8% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo 6

De la misma manera que en el Ejemplo 5 excepto que se utilizaron 17,1 partes de ácido sulfúrico al 50% en lugar de 18,1 partes de ácido clorhídrico al 35% en el Ejemplo 5, se obtuvieron 85,1 partes (contenido: 36,1%) de una solución acuosa que contenía hidrocloreuro de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de hidrocloreuro de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 95,2% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo 7

A un matraz se le añadieron 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 15 partes de tolueno, 15 partes de agua y 3,3 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se mantuvo a una temperatura interna de 60°C durante 30 minutos agitando. Después de enfriar la mezcla a una temperatura interna de 25°C, se añadieron 2,3 partes (contenido: 97%) de hidrocloreuro de hidroxilamina. A la mezcla se le añadieron 11,6 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 12,3, y las capas se separaron para obtener 18,3 partes (contenido: 17,5%) de una solución en tolueno que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 72% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo 8

A un matraz se le añadieron 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 15 partes de tolueno, y 3,3 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se mantuvo a una temperatura interna de 60°C durante 30 minutos agitando. Después de enfriar la mezcla a una temperatura interna de 25°C, se añadieron 10,6 partes de una solución acuosa de sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato: 24%). A la mezcla se le añadieron 12,4 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 12,3, y las capas se separaron para obtener 18,9 partes (contenido: 18,5%) de una solución en tolueno que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 75,8% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo 9

De la misma manera que en el Ejemplo 8 excepto que se utilizaron 9 partes de una solución acuosa de hidrocloreuro de hidroxilamina (contenido de hidrocloreuro: 24%) en lugar de 10,6 partes de una solución acuosa de sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato: 24%) en el Ejemplo 8, se obtuvieron 18,6 partes (contenido: 17,5%) de una solución en tolueno que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 70,2% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo 10

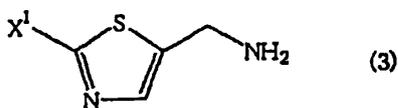
A un matraz se le añadieron 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 15 partes de tolueno, y 3,2 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se mantuvo a una temperatura interna de 60°C durante 30 minutos agitando. Después de enfriar la mezcla a una temperatura interna de 35°C, se añadieron 18,3 partes de una solución acuosa que contenía sulfato de hidroxilamina (contenido de sulfato: 14%). A la mezcla se le añadieron 13,2 partes de una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 12,2, y las capas se separaron para obtener 18,3 partes (contenido: 17,3%) de una solución en tolueno que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 71,6% (en términos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina).

Ejemplo Comparativo 1

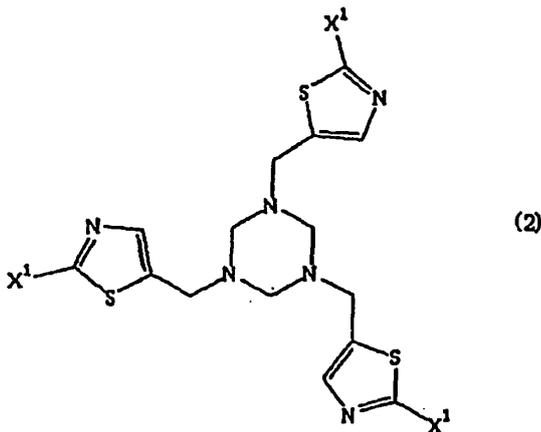
5 Un autoclave de acero inoxidable se cargó con 15,7 partes de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol (contenido: 95,7%) y 25,4 partes de una solución al 24% de amoníaco/metanol, y la mezcla se hizo reaccionar mediante agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. El valor máximo de la presión interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,28 MPa. Después de transferir la mezcla de reacción resultante a otro matraz mientras se lavaba con alrededor de 15 partes de metanol, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 26,1 partes del residuo concentrado. Al residuo concentrado se la añadió metanol para obtener 228 partes de una solución que contenía 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. El rendimiento de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol fue de 41,4% (en términos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol, y el rendimiento de bis{(2-clorotiazol-5-il)metil}amina fue de 24,5% (en términos de 2-cloro-10 5-(clorometil)tiazol).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de tiazol representado por la fórmula (3):



5 donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de hexahidrotiazina representado por la fórmula (2):

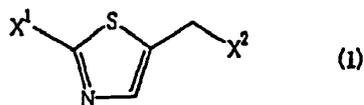


donde X¹ se define como antes, con hidroxilamina en condiciones ácidas.

10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde, después de la reacción del compuesto de hexahidrotiazina representado por la fórmula (2) con hidroxilamina, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico hidrófobo en condiciones alcalinas para separar una capa orgánica que contiene el compuesto de tiazol representado por la fórmula (3).

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de hidroxilamina que se va a utilizar es de 1 a 10 moles por mol del compuesto de hexahidrotiazina representado por la fórmula (2).

15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de hexahidrotiazina representado por la fórmula (2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1) :



donde X¹ se define como en la reivindicación 1, y X² representa un átomo de halógeno, con amoníaco y formaldehído.

20 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde el formaldehído está en forma de paraformaldehído o formalina.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde la cantidad de formaldehído que se va a utilizar es de 1 a 10 moles por mol del compuesto representado por la fórmula (1).

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde la cantidad de amoníaco que se va a utilizar es de 2 a 10 moles por mol del compuesto representado por la fórmula (1).

25