

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 547**

51 Int. Cl.:
C07D 277/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04008061 .6**
96 Fecha de presentación: **24.09.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1440970**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2004**

54 Título: **SAL DE ÁCIDO BENCENOSULFÓNICO DE 1-(6-HALÓGENO-2-BENZOTIAZOLIL)ETILAMINA.**

30 Prioridad:
01.10.1997 JP 28433797

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:
**IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
4-26, IKENOHATA 1-CHOME
TAITOH-KU, TOKYO 110-0008, JP**

72 Inventor/es:
**Umezue, Kazuto;
Taniguchi, Shuji;
Ogawa, Mahito y
Hiyoshi, Hidetaka**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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

ES 2 376 547 T3

DESCRIPCION

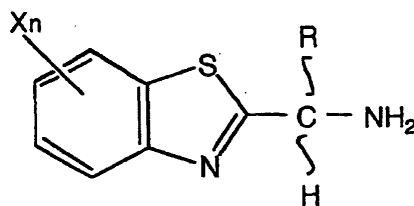
Sal de ácido bencenosulfónico de 1-(6-halógeno-2-benzotiazolil)etilamina

Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal de ácido bencenosulfónico de acuerdo con la reivindicación 1.

5 Estado de la técnica

Como una alquilamina sustituida que tiene un anillo heterocíclico condensado, de utilidad en las aplicaciones antes indicadas, se conocen las 1-(2-benzotiazolil)alquilaminas representadas por la siguiente fórmula:



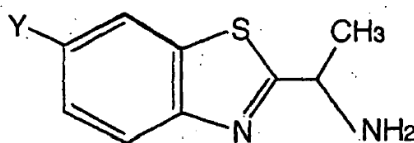
10 Para su síntesis, se conoce un procedimiento que utiliza una reacción de condensación entre un derivado de 2-aminotiofenol y un aminoácido-N-carboxianhídrido (véase JP-A-8-325235).

Descripción de la invención

15 Mediante el uso de una sal metálica de un derivado de 2-aminotiofenol que es estable en aire, no se emite olor y, por tanto, es de fácil manipulación industrial, y a través de la reacción de la misma con un aminoácido-N-carboxianhídrido y posterior ciclación del producto de reacción en condiciones ácidas, se puede obtener en alto rendimiento una sal de 1-(2-benzotiazolil)alquilamina de acuerdo con la reivindicación 1. Un estudio adicional por parte de los presentes inventores ha conducido al desarrollo de la presente invención.

La presente invención está dirigida a:

[1] una sal de ácido bencenosulfónico sustituido o insustituido de 1-(6-halógeno-2-benzotiazolil)etilamina representada por la siguiente fórmula:



20 (en donde Y es un átomo de halógeno) y en donde el ácido bencenosulfónico sustituido es ácido p-toluenosulfónico o ácido 2,4-diclorobencenosulfónico;

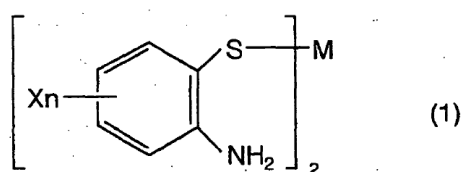
[2] una sal de ácido bencenosulfónico como la indicada anteriormente en [1], en donde el ácido bencenosulfónico es ácido p-toluenosulfónico;

25 una sal de ácido bencenosulfónico como la indicada en [1] o [2], en donde Y es un átomo de flúor.

La sal de ácido bencenosulfónico (sustituido) de una 1-(6-halógeno-2-benzotiazolil)etilamina como la indicada anteriormente en [1] a [3] incluye un isómero óptico puro de configuración R, un isómero óptico puro de configuración S, una modificación racémica y una mezcla de cualesquiera proporciones de diferentes compuestos ópticamente activos (configuración R y configuración S).

30 La presente invención se describe con detalle a continuación.

En el procedimiento para la obtención de una sal de ácido bencenosulfónico, en primer lugar se hace reaccionar una sal metálica de un derivado de 2-aminotiofenol representada por la siguiente fórmula general (1):



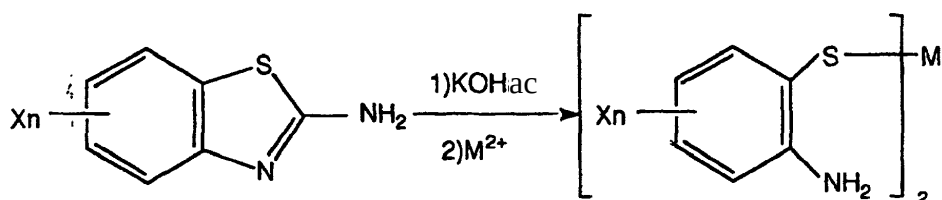
con un aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2).

La sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol empleada como material de partida en la reacción anterior puede ser cualquier compuesto representado por la fórmula general (1) sin que ello suponga limitación alguna. En la fórmula, M es un átomo de un metal bivalente y el átomo de metal puede ser ejemplificado por átomos de metales de transición bivalentes o metales alcalinotérreos seleccionados entre zinc, cobre, níquel, magnesio, calcio y similares. Se prefiere un metal del grupo Ib o IIb y en particular se prefiere el zinc.

En la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno que incluye cloro, fluor, bromo o yodo; un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo o similares; un grupo alcoxi (un grupo -O-alquilo) cuya mitad alquilo es el grupo alquilo antes mencionado; un grupo ciano; o un grupo nitro. El sitio o sitios a los cuales está enlazado X no constituye un factor limitativo; y n es un entero de 1 a 4 y se refiere al número de X que se enlazan al anillo aromático de fórmula (1).

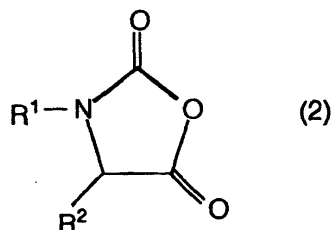
Como la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1) en donde M, X y n se definen como anteriormente, que se puede utilizar como material de partida en la reacción anterior, se puede mencionar, por ejemplo, la sal de zinc de bis(6-fluor-2-aminotiofenol), la sal de zinc de bis(6-cloro-2-aminotiofenol), la sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol). Industrialmente, desde el punto de vista del rendimiento en general es sumamente preferido el uso de una sal de zinc.

De manera alguna existe una limitación en cuanto al método de obtención de la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1). La sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol se puede preparar fácilmente en alto rendimiento de acuerdo, por ejemplo, con el método descrito en JP-A-6-145158, por hidrólisis del correspondiente derivado de 2-aminobenzotiazol con hidróxido potásico y posterior reacción del hidrolizado con una sal metálica, como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



(en donde M, X y n se definen como anteriormente).

El aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la siguiente fórmula general (2), que se emplea como otro material de partida en la reacción:



puede ser cualquier compuesto representado por la fórmula general (2) sin que exista limitación alguna al respecto. En el compuesto representado por la fórmula general (2), la mitad aminoácido puede ser un compuesto ópticamente activo, una mezcla de diferentes compuestos ópticamente activos en cualesquiera proporciones, o una modificación racémica. La alquilamina sustituida obtenida por el presente procedimiento tiene la misma estereoestructura y

pureza óptica que el aminoácido empleado como material de partida en la producción del aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2).

En la fórmula (2), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y ejemplos específicos del mismo son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo y un grupo n-hexilo. R^1 y R^2 pueden formar juntos un grupo trietilenio o un grupo tetraetilenio o similar y, junto con el esqueleto del aminoácido, pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros.

Como el aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2) que tiene los radicales R^1 y R^2 antes mencionados, y que se puede emplear como material de partida en la reacción anterior, se pueden mencionar glicina-N-carboxianhídrido, DL-alanina-N-carboxianhídrido, D-alanina-N-carboxianhídrido, L-alanina-N-carboxianhídrido, DL-valina-N-carboxianhídrido, D-valina-N-carboxianhídrido, L-valina-N-carboxianhídrido, DL-fenilalanina-N-carboxianhídrido, D-fenilalanina-N-carboxianhídrido, L-fenilalanina-N-carboxianhídrido, DL-fenilglicina-N-carboxianhídrido, D-fenilglicina-N-carboxianhídrido, L-fenilglicina-N-carboxianhídrido, DL-prolina-N-carboxianhídrido, D-prolina-N-carboxianhídrido, L-prolina-N-carboxianhídrido, DL-alanina-N-metil-N-carboxianhídrido, D-alanina-N-metil-N-carboxianhídrido y L-alanina-N-metil-N-carboxianhídrido.

El aminoácido-N-carboxianhídrido es con preferencia DL-alanina-N-carboxianhídrido, D-alanina-N-carboxianhídrido o L-alanina-N-carboxianhídrido cuando la alquilamina sustituida o una sal de la misma obtenida por la presente invención se emplea como un compuesto intermedio para la producción de un fungicida para agricultura u horticultura como más adelante se describirá.

No existe limitación particular alguna en cuanto al método para la obtención del aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2). El aminoácido-N-carboxianhídrido se puede preparar fácilmente, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem., Vol. 53, p. 836 (1988), por reacción del correspondiente derivado de aminoácido con fosgeno.

En la reacción de la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol con el aminoácido-N-carboxianhídrido, la cantidad usada del aminoácido-N-carboxianhídrido representada por la fórmula general (2) es con preferencia de 2,0 a 2,6 moles por mol de la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1). En este caso, el aminoácido-N-carboxianhídrido empleado puede encontrarse en estado seco o en un estado humedecido, por ejemplo, con un disolvente de reacción (por ejemplo, tetrahidrofurano) empleado en la producción de un disolvente orgánico usado durante la recristalización.

El disolvente empleado en la reacción anterior puede ser un disolvente polar aprótico que pueda disolver a la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1) y que no reaccione con el aminoácido-N-carboxianhídrido. Ejemplos específicos de dicho disolvente incluyen disolventes polares apróticos de tipo amídico como son N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-diethylacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, 1,1,3,3-tetrametilurea y similares; y disolventes polares apróticos que contienen azufre tales como sulfolano, dimetilsulfóxido y similares; y hexametilsulfotriamida. Entre estos, se emplea preferentemente un disolvente polar aprótico de tipo amídico.

Los disolventes anteriores se pueden emplear por sí solos o en mezcla de dos o más de ellos. Cuando el disolvente empleado tiene un punto de fusión mayor que la temperatura de reacción, es preferible que el disolvente se mezcle, por ejemplo, con un disolvente polar aprótico de tipo amídico, para que sea líquido a la temperatura de reacción (como más adelante se describirá) y se emplea como dicha mezcla. La cantidad de disolvente empleado es con preferencia de 300 a 20.000 ml por mol de la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol empleada como material de partida.

El uso, en lugar del disolvente anterior, de un disolvente no polar o de baja polaridad (por ejemplo, clorobenceno) y el uso también de un catalizador de transferencia de fases para efectuar una reacción de dos fases, resulta desventajoso desde el punto de vista del rendimiento y el significado de la selección de dicha reacción es sustancialmente bajo (véase ejemplos de referencia comparativos 1 y 2).

La temperatura de la reacción anterior es de -50 a 60° C, con preferencia de -30 a 10° C. El tiempo de reacción es normalmente de 0,5 a 12 horas. La reacción se puede efectuar a presión normal mezclando la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1) con un disolvente, añadiendo entonces el aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2) a una temperatura dada, y agitando la mezcla. Normalmente, no se requiere aplicación de presión.

Además, se efectúa una reacción de ciclación después de la reacción anterior. Esta reacción de ciclación se puede efectuar añadiendo un ácido, una solución acuosa de un ácido o un ácido hidratado a la mezcla de reacción después

de la reacción entre la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1) con el aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2).

Como ácido a utilizar en la reacción de ciclación, se puede emplear un ácido inorgánico o un ácido orgánico. El ácido inorgánico se puede ejemplificar por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y ácido perclórico. El ácido orgánico se puede ejemplificar por ácidos bencenosulfónicos (sustituidos) como son ácido p-toluenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2,4-diclorobencenosulfónico y similares; y ácidos metanosulfónicos (sustituidos) como son ácido metanosulfónico, ácido trifluormetanosulfónico y similares.

La cantidad del ácido utilizado puede ser de 0,5 a 6,0 moles, con preferencia de 2,0 a 5,0 moles por mol de la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1). Cuando el ácido se añade al sistema de reacción en forma de una solución acuosa, la cantidad de agua puede ser de 0 a 5.000 ml, con preferencia de 0 a 1.000 ml por mol de la sal metálica del derivado de 2-aminotiofenol representada por la fórmula general (1).

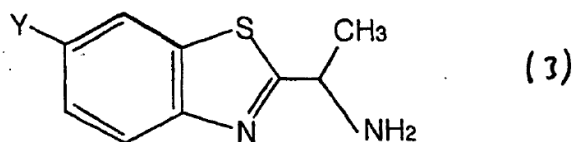
La temperatura de la reacción de ciclación es de -30 a 60° C, con preferencia de -10 a 10° C. El tiempo de reacción es normalmente de 0,5 a 6 horas. La reacción se puede efectuar a presión normal a una temperatura dada añadiendo un ácido, una solución acuosa de un ácido o un ácido hidratado, y agitando la mezcla. Normalmente no se requiere aplicación de presión.

En el procedimiento, la alquilamina sustituida deseada se encuentra, después de la reacción de ciclación, en forma de una sal con el ácido empleado en la reacción de ciclación; por tanto, la alquilaminosustituida se puede obtener en forma de una sal separando el disolvente por destilación. Alternativamente, es posible añadir una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico) a la mezcla de reacción después de la reacción de ciclación, para liberar el grupo amino de la alquilamina sustituida, tras lo cual se efectúa la extracción con un disolvente orgánico para aislar una alquilamina sustituida en forma libre.

Cuando la sal de alquilamina sustituida formada con el ácido empleado en la reacción de ciclación es de baja capacidad de cristalización, es posible liberar el grupo amino de la alquilamina sustituida y luego realizar la extracción con un disolvente orgánico, tras lo cual la alquilamina sustituida en forma libre se convierte a una forma de sal con un ácido diferente del ácido utilizado en la reacción de ciclación, para obtener así la nueva sal.

Como se ha indicado anteriormente, la alquilamina sustituida obtenida por el procedimiento presenta la misma estereoestructura (configuración absoluta) y pureza óptica que el aminoácido empleado como material de partida para el aminoácido-N-carboxianhídrido representado por la fórmula general (2). Sin embargo, cuando la alquilamina sustituida deseada es un compuesto ópticamente activo, la alquilamina sustituida deseada se aísla preferentemente en forma de su sal con el fin de evitar, por ejemplo, la reducción de la pureza óptica causada por la isomerización en el tratamiento posterior. Resulta particularmente preferible, desde el punto de vista de la seguridad, el aislamiento en forma de la sal de ácido bencenosulfónico (sustituido) (por ejemplo, sal de ácido p-toluenosulfónico o sal de ácido bencenosulfónico) de alta capacidad de cristalización. Por tanto, es conveniente seleccionar, como el ácido a utilizar en la reacción de ciclación, un ácido bencenosulfónico (sustituido) tipificado por ácido p-toluenosulfónico o ácido bencenosulfónico, por el motivo anterior y también desde el punto de vista operacional.

De este modo, se puede obtener el bencenosulfonato de 1-(6-halógeno-2-benzotiazolil)etilamina representado por la siguiente fórmula general (3):



Este compuesto es altamente cristizable como se ha indicado anteriormente debido a su alta capacidad de cristalización como antes se ha mencionado, prefiriéndose en particular un p-toluenosulfonato. En la fórmula anterior, Y (que es un átomo de halógeno) es preferentemente un átomo de fluor cuando la alquilamina sustituida se emplea como un compuesto intermedio para la producción de un fungicida para agricultura u horticultura.

Se pueden mencionar (RS)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina, (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina, (S)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina, y sus sales con ácidos orgánicos tales como p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 2,4-diclorobencenosulfonato.

La alquilamina sustituida representada por la fórmula (3), obtenida por el procedimiento antes descrito, resulta muy

útil como compuesto intermedio (como más adelante se describirá) para la producción de un fungicida para agricultura u horticultura (JP-A-8-176115).

A continuación, se describe de manera más específica el procedimiento por medio de ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

5 A 30 ml de N,N-dimetilacetamida, se añadieron 1,75 g (0,005 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol). La mezcla se enfrió a -10° C en una corriente de nitrógeno. Se añadieron a la mezcla, a la misma temperatura, 1,14 g (0,01 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido. La mezcla se agitó a una temperatura de -13 a -10° C durante 3 horas. Se añadieron entonces a la mezcla, gota a gota, a una temperatura de 5° C o menor, 18 g de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. Terminada la adición gota a gota, se agitó a 5° C o menos durante 1 hora. La mezcla de
10 reacción resultante se sometió a análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 99,1% basado en el D-alanina-N-carboxianhídrido. Terminada la reacción, se añadieron 6 g de una solución acuosa al 24% de hidróxido sódico para ajustar el pH de la mezcla en 10 o en un valor más alto. La materia insoluble se separó por filtración. Al filtrado se añadieron agua y tolueno para la extracción. La capa de tolueno resultante se
15 secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo vacío, para obtener así 1,91 g (0,00973 mol) de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. El rendimiento en materia aislada fue de 97,3% basado en D-alanina-N-carboxianhídrido. La pureza óptica del producto se midió por cromatografía líquida de alta resolución empleando una columna quiral, y fue de 99,8% e.e. De manera incidental, la pureza óptica de la D-alanina empleada para la síntesis del D-alanina-N-carboxianhídrido fue de 99,8% e.e.

20 Ejemplo de referencia 2

Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que los 30 ml de N,N-dimetilacetamida fueron sustituidos por 50 ml de N,N-dimetilformamida. Terminada la operación, la mezcla de reacción se sometió a análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 95,8% basado en el D-alanina-N-carboxianhídrido. Se
25 efectuó un tratamiento posterior de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener 1,85 g (0,00942 mol) de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. El rendimiento en materia aislada fue de 94,2%.

Ejemplo de referencia 3

Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que los 30 ml de N,N-dimetilacetamida fueron sustituidos por 15 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Terminada la operación, la mezcla de reacción se sometió a análisis de
30 cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 92,9% basado en el D-alanina-N-carboxianhídrido. Se efectuó un tratamiento posterior de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener 1,80 g (0,00915 mol) de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. El rendimiento en materia aislada fue de 91,5%.

Ejemplo de referencia 4

35 Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que los 30 ml de N,N-dimetilacetamida fueron sustituidos por 20 ml de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. Terminada la operación, la mezcla de reacción se sometió a análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 96,1% basado en el D-alanina-N-carboxianhídrido.

40 Ejemplo de referencia 5

Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que los 1,14 g (0,01 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido fueron sustituidos por 1,01 g (0,01 mol) de glicina-N-carboxianhídrido. Se efectuó un tratamiento posterior de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener 1,67 g (0,00916 mol) de (6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. El rendimiento en materia aislada fue de 91,6% basado en glicina-N-carboxianhídrido.

45 Ejemplo de referencia 6

Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que los 1,75 g (0,005 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol) fueron sustituidos por 1,74 g (0,005 mol) de sal de cobre de bis(5-fluor-2-aminotiofenol) y los 30 ml de N,N-dimetilacetamida fueron sustituidos por 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Terminada la operación, la mezcla de
50 reacción se sometió a análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 62,5% basado

en el D-alanina-N-carboxianhídrido.

Ejemplo de referencia 7

- 5 Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se llevó a cabo la reacción de 1,75 g (0,005 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol) con 1,14 g (0,01 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido a 0° C. Finalizada la operación, la mezcla de reacción se sometió a análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 72,0% basado en el D-alanina-N-carboxianhídrido.

Ejemplo de referencia 8

- 10 Se operó de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se llevó a cabo la reacción de 1,75 g (0,005 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol) con 1,14 g (0,01 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido a -30° C. Finalizada la operación, la mezcla de reacción se sometió a análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta, el cual indicó la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 95,7% basado en el D-alanina-N-carboxianhídrido.

Ejemplo 1

- 15 Se enfrió a -10° C una mezcla de 69 g (0,197 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol) y 700 ml de N,N-dimetilacetamida. Se añadieron a la mezcla 40 g (0,347 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido. La mezcla se agitó a -10° C durante 3 horas. Mientras se mantenía la temperatura interna en 30° C o menos, se añadieron, en pequeñas porciones, 126 g (0,662 mol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se separaron el agua y la N,N-dimetilacetamida bajo vacío a 80° C o menos.
- 20 Al residuo se añadieron 700 ml de agua caliente y 74 g (0,389 mol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y la mezcla se calentó a reflujo hasta que el sólido se disolvió por completo, para obtener así una solución homogénea. La solución se dejó en reposo y se enfrió a temperatura ambiente, con lo que precipitó así el p-toluenosulfonato de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina como cristales blancos. Los cristales fueron recogidos por filtración y secados. El rendimiento fue de 95 g (rendimiento: 70%).
- 25 Punto de fusión: 242° C (descomposición).
 $[\alpha]_D^{25} = +7,09$ (CH₃OH, c = 1,03)

- El p-toluenosulfonato de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina obtenido anteriormente se hizo reaccionar con una solución acuosa de hidróxido sódico para la liberación de la amina, y la mezcla de reacción se sometió a cromatografía líquida de alta resolución (columna ópticamente activa = Chiral Cell OD, producida por Daicel Chemical Industries, Ltd.). Como resultado, la pureza óptica de la (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina liberada fue de 98% e.e.
- 30

Ejemplo 2

- En 400 ml de N,N-dimetilacetamida, se disolvieron 28,8 g (0,082 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol). La solución se enfrió a -10° C. A la misma se añadieron 24,5 g (0,213 mol) de L-alanina-N-carboxianhídrido. La mezcla se agitó a -10° C durante 3 horas. A la misma se añadieron 72,3 g (0,380 mol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, y mientras se mantenía la mezcla a 80° C o menos, la mezcla se concentró bajo vacío. Al residuo se añadió una solución de 4 g (0,021 mol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado disuelto en 200 ml de agua caliente. La mezcla se calentó con agitación hasta que el sólido se disolvió por completo. Cuando el contenido de la reacción consistía en una solución homogénea, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Como resultado, precipitó el p-toluenosulfonato de (S)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina como cristales blancos. Los cristales fueron recogidos por filtración y secados. El rendimiento fue de 52,5 g (rendimiento: 88,6%).
- 35
- 40

Punto de fusión: 242° C (descomposición).
 $[\alpha]_D^{25} = -6,85$ (CH₃OH, c = 1,007)

- 45 El p-toluenosulfonato de (S)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina obtenido anteriormente se hizo reaccionar con una solución acuosa de hidróxido sódico para la liberación de la amina, y la mezcla de reacción se sometió a cromatografía líquida de alta resolución (columna ópticamente activa = Chiral Cell OD, producida por Daicel Chemical Industries, Ltd.). Como resultado, la pureza óptica de la (S)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina liberada fue de 99,7% e.e.

- 50 **Ejemplo de referencia comparativo 1**

- 5 A 50 ml de clorobenceno se añadieron 1,75 g (0,005 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol) y 0,32 g (0,001 mol) de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se enfrió a 0° C en una corriente de nitrógeno. Se añadieron a la mezcla, a la misma temperatura, 1,14 g (0,01 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido. La mezcla se agitó a 0° C durante 3 horas. Se añadieron luego gota a gota, a 5° C o menos, 18 g de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. Terminada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 5° C o menos durante 1 hora. Se llevó a cabo un análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta de la mezcla de reacción, indicando ello la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 8,3% basado en D-alanina-N-carboxianhídrido.

Ejemplo de referencia comparativo 2

- 10 A 50 ml de clorobenceno se añadieron 1,75 g (0,005 mol) de sal de zinc de bis(5-fluor-2-aminotiofenol), 0,32 g (0,001 mol) de bromuro de tetrabutilamonio y 1,20 g (0,02 mol) de ácido acético. La mezcla se enfrió a 0° C en una corriente de nitrógeno. Se añadieron a la mezcla, a la misma temperatura, 1,14 g (0,01 mol) de D-alanina-N-carboxianhídrido. La mezcla se agitó a 0° C durante 3 horas. Se añadieron luego gota a gota, a 5° C o menos, 18 g de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. Terminada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 5° C o menos durante 1 hora. Se llevó a cabo un análisis de cromatografía líquida de alta resolución empleando un método de calibración absoluta de la mezcla de reacción, indicando ello la formación de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina en un rendimiento de 31,4% basado en D-alanina-N-carboxianhídrido.

Ejemplo de referencia 9

- 20 En 500 ml de tolueno, se disolvieron 18,9 g (0,093 mol) de N-isopropoxycarbonil-L-valina. La solución se enfrió a -5° C. A la misma se añadieron gota a gota, a -5° C, 23,0 g (0,233 mol) de N-metilmorfolina y 12,7 g (0,093 mol) de clorocarbonato de isobutilo. Se añadieron entonces, a -5° C, en una sola porción, 17,4 g (0,047 mol) de p-toluenosulfonato de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 300 ml de agua. La mezcla se calentó a 70° C para disolver el sólido. La capa de tolueno fue separada, lavada con agua caliente y luego
25 enfriada, precipitando con ello un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó para obtener 23,7 g (rendimiento: 70%) de {(S)-1-[(R)-1-(6-fluorbenzotiazol-2-il)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbamato de isopropilo. La estructura del compuesto obtenido fue confirmada por análisis IR y análisis NMR en comparación con su material auténtico e identificado de esta manera.

- 30 Punto de fusión: 172 a 173° C.
Pureza: 99,7% (cromatografía líquida de alta resolución).
Pureza óptica: 99,6% d.e.

Ejemplo de referencia 10

- 35 En 500 ml de tolueno, se disolvieron 10,2 g (0,05 mol) de N-isopropoxycarbonil-D-valina. Se añadieron entonces gota a gota a -5° C, 12,4 g (0,0125 mol) de N-metilmorfolina y 6,8 g (0,05 mol) de clorocarbonato de isobutilo. Se añadieron luego, a -5° C, 18,3 g (0,05 mol) de p-toluenosulfonato de (R)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. De la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 se realizaron una reacción y un tratamiento posterior y la suspensión de un sólido en tolueno se filtró para recoger el sólido. El sólido se sometió a extracción Soxhlet durante 1 semana y el extracto se concentró para obtener un sólido. El sólido fue recrystalizado en xileno para obtener 11,6 g (rendimiento: 62,7%) de {(R)-1-[(R)-1-(6-fluorbenzotiazol-2-il)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbamato de isopropilo. La estructura del compuesto obtenido fue confirmada por análisis IR y análisis NMR en comparación con su material auténtico e identificado de esta manera.

- 40 Punto de fusión: 244 a 246° C.
Pureza: 99,5% (cromatografía líquida de alta resolución).
Pureza óptica: 99,2% d.e.

Ejemplo de referencia 11

- 45 En 250 ml de tolueno, se disolvieron 13,4 g (0,066 mol) de N-isopropoxycarbonil-L-valina. Se añadieron entonces 14,3 g (0,144 mol) de N-metilmorfolina. A continuación se añadieron gota a gota, a -10° C, 8,6 g (0,063 mol) de clorocarbonato de isobutilo. Se añadieron entonces 22 g (0,06 mol) de p-toluenosulfonato de (S)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. De la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 se llevaron a cabo una reacción y un
50 tratamiento posterior y la suspensión de un sólido en tolueno se filtró a 70° C para recoger el sólido. El sólido fue lavado con agua y tolueno y se secó para obtener 18,5 g (rendimiento: 81,1%) de {(S)-1-[(S)-1-(6-fluorbenzotiazol-2-il)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbamato de isopropilo. La estructura del compuesto obtenido fue confirmada por análisis IR y análisis NMR en comparación con su material auténtico e identificado de esta manera.

Punto de fusión: 242 a 245° C.

Pureza: 99,4% (cromatografía líquida de alta resolución).

Pureza óptica: 99,5% d.e.

Ejemplo de referencia 12

- 5 En 250 ml de tolueno, se disolvieron 13,4 g (0,066 mol) de N-isopropoxycarbonil-D-valina. Se añadieron entonces 14,3 g (0,144 mol) de N-metilmorfolina. A continuación se añadieron gota a gota, a -10° C, 8,6 g (0,063 mol) de clorocarbonato de isobutilo. Se añadieron entonces 22 g (0,06 mol) de p-toluenosulfonato de (S)-1-(6-fluor-2-benzotiazolil)etilamina. De la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 se llevaron a cabo una reacción y un tratamiento posterior, y la solución en tolueno caliente se filtró en estado caliente para separar la materia insoluble.
- 10 El filtrado se enfrió, precipitando con ello cristales. Los cristales fueron recogidos por filtración y secados para obtener 15,8 g (rendimiento 69,3%) de {(R)-1-[(S)-1-(6-fluorbenzotiazol-2-il)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbamato de isopropilo. La estructura del compuesto obtenido fue confirmada por análisis IR y análisis NMR en comparación con su material auténtico e identificado.

Punto de fusión: 179 a 180° C.

- 15 Pureza: 100% (cromatografía líquida de alta resolución).

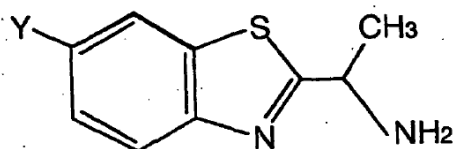
Pureza óptica: 100% d.e.

Aplicación industrial

- 20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una sal de alquilamina sustituida que es de utilidad para la producción de un compuesto intermedio para un fungicida agrícola u hortícola (ver JP-A-8-176115) y que es fácilmente cristizable y estable, por ejemplo, un p-toluenosulfonato de 1-(6-halógeno-2-benzotiazolil)etilamina.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido bencenosulfónico sustituido o insustituido de una 1-(6-halógeno-2-benzotiazolil)etilamina representada por la siguiente fórmula:



5

(en donde Y es un átomo de halógeno y en donde el ácido bencenosulfónico sustituido es ácido p-toluenosulfónico o ácido 2,4-diclorobencenosulfónico).

2. Una sal de ácido bencenosulfónico según la reivindicación 1, en donde el ácido bencenosulfónico sustituido es ácido p-toluenosulfónico.

10 3. Una sal de ácido bencenosulfónico según la reivindicación 1 o 2, en donde Y es un átomo de flúor.