

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 477**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2005 E 05751282 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1756075**

54 Título: **Compuesto para preparar tiazol mediante aminometilación**

30 Prioridad:

17.06.2004 JP 2004179472
07.04.2005 JP 2005110701

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2013

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, SHINKAWA 2-CHOME CHUO-KU,
TOKYO 104-8260, JP

72 Inventor/es:

TAKANO, NAOYUKI;
SEKO, SHINZO y
TANAKA, KAZUYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 425 477 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

Compuesto para preparar tiazol mediante aminometilación

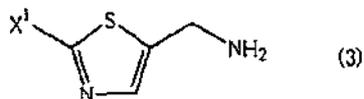
5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de tiazol.

Técnica antecedente

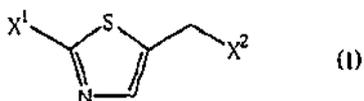
10

Un compuesto de tiazol, típicamente, 2-cloro-5-(aminometil) tiazol, de fórmula (3):



15

donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, es un compuesto útil como intermedio de productos farmacéuticos y agroquímicos (véase, por ejemplo, el documento JP 7-14916 B). Para preparar el compuesto de tiazol se han conocido numerosos procesos. Por ejemplo, (a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (1):



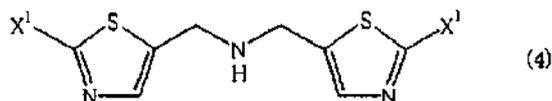
20

donde X¹ es como se ha definido anteriormente, y X² representa un átomo de halógeno, con hexametilenotetramina, seguido de una hidrólisis (véase, por ejemplo, el documento JP 4-234864 A y el documento JP 4-21674 A); (b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (1) con ftalimida potásica, seguido de una hidrazinólisis (véase, por ejemplo, el documento JP 4-234864 A); (c) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (1) con formamida, seguido de una hidrólisis (véase, por ejemplo, el documento JP 5-286936 A); y (d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (1) con amoníaco (véase, por ejemplo, el documento JP 4-234864 A y el documento JP 2000-143648 A).

25

Sin embargo, los anteriores procesos (a) a (c) no son necesariamente satisfactorios desde un punto de vista industrial porque los rendimientos del compuesto de tiazol objetivo de fórmula (3) son bajos en estos procesos. Aunque el anterior proceso industrial (d) tiene una ventaja sobre los procesos (a) a (c) debido al uso del económico amoníaco, se forma una considerable cantidad de un compuesto subproducto de fórmula (4):

30



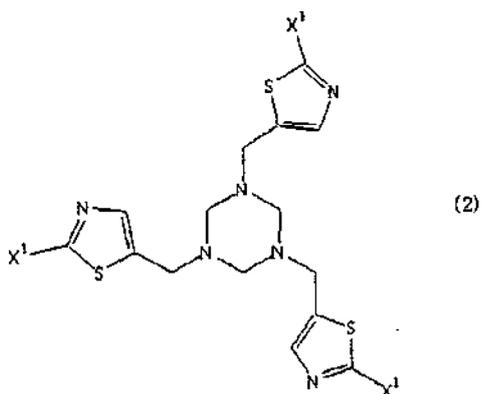
35

donde X¹ es como se ha definido anteriormente, e incluso cuando se usa amoníaco en una cantidad de 20 mol veces o más con respecto al compuesto de fórmula (1), lo que da como resultado un bajo rendimiento del compuesto de tiazol objetivo de fórmula (3). Por lo tanto, se ha deseado una mejora adicional.

Divulgación de la invención

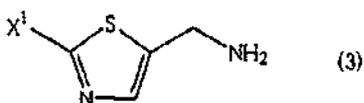
40

En estas circunstancias, los presentes inventores han estudiado intensamente para desarrollar un proceso industrialmente ventajoso para preparar el compuesto de tiazol de fórmula (3) usando el económico amoníaco con una supresión de la formación del subproducto, es decir, el compuesto de fórmula (4), y han averiguado que el compuesto de tiazol objetivo compuesto de fórmula (3) puede prepararse con la supresión de la formación del subproducto, el compuesto de fórmula (4), haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con amoníaco y formaldehído, que es económico y fácilmente disponible, para obtener un compuesto de hexahidrotiazina, que es un nuevo compuesto, de fórmula (2):



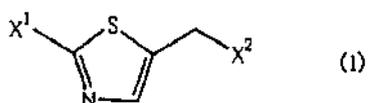
donde X¹ es como se ha definido anteriormente, y después hidrolizando el compuesto de hexahidrotriazina de fórmula (2). Por lo tanto, se ha completado la presente invención.

5 Esto es, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de tiazol de fórmula (3):

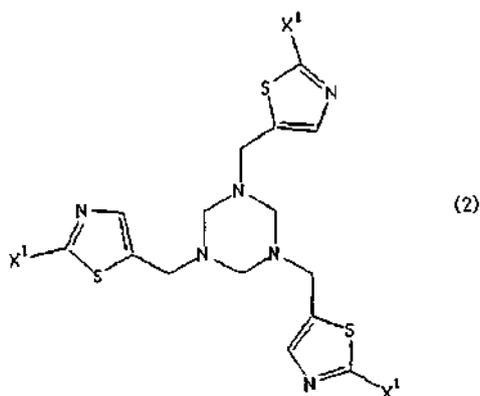


donde X¹ es como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



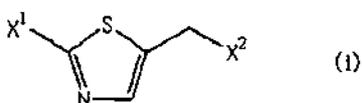
10 donde X¹ representa un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, y X² representa un átomo de halógeno, con amoníaco y formaldehído para obtener un compuesto de hexahidrotriazina de fórmula (2):



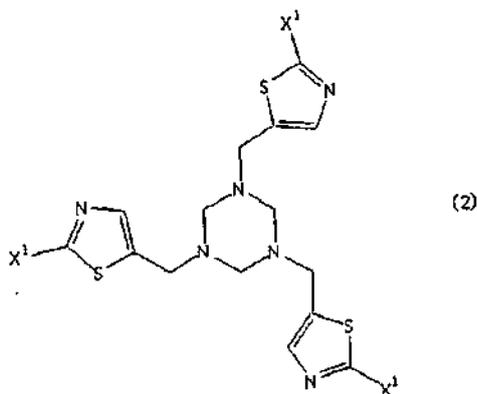
15 donde X¹ es como se ha definido anteriormente, e hidrolizar el compuesto de hexahidrotriazina resultante de fórmula (2).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

20 En primer lugar, se explicará la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



25 donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X² representa un átomo de halógeno (en lo sucesivo, abreviado como compuesto (1)), con amoníaco y formaldehído para obtener un compuesto de hexahidrotriazina de fórmula (2):



donde X^1 es como se ha definido anteriormente (en lo sucesivo, abreviado como compuesto de hexahidrotriazina (2)).

- 5 En el compuesto (1), X^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X^2 representa un átomo de halógeno. Algunos ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, y similares.

10 Algunos ejemplos del compuesto (1) incluyen, por ejemplo, 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, 2-yodo-5-(yodometil) tiazol, y similares.

El compuesto (1) puede prepararse según un procedimiento conocido, por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento JP 4-234864 A.

15 El compuesto (1) puede estar en la forma libre o puede estar en forma de una sal de adición ácida. Algunos ejemplos del ácido de la sal de adición ácida incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

20 Como amoníaco, puede usarse amoníaco gaseoso o puede usarse amoníaco líquido. Además, puede usarse amoníaco acuoso, o puede usarse una disolución de amoníaco en un disolvente orgánico que pueda solubilizar el amoníaco, tal como metanol. Desde un punto de vista de facilidad de manipulación y de rendimiento, se usa preferiblemente una disolución de amoníaco en un disolvente orgánico.

25 El amoníaco se usa habitualmente en la cantidad de 1 a 30 moles, preferiblemente de 2 a 15 moles, y más preferiblemente de 2 a 10 moles por mol de compuesto (1). En el caso de usar el compuesto (1) en forma de una sal de adición ácida, la cantidad de amoníaco que puede usarse puede ser determinada teniendo en consideración el ácido de la sal de adición ácida.

30 Como formaldehído, puede usarse formaldehído gaseoso, pero desde un punto de vista de manipulación, se usa preferiblemente paraformaldehído o formalina, y más preferiblemente se usa paraformaldehído. El formaldehído se usa habitualmente en la cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 8 moles, y más preferiblemente de 1 a 5 moles por mol de compuesto (1). Además, preferiblemente, la cantidad de formaldehído que puede usarse por mol de compuesto (1) es menor que la de amoníaco.

La temperatura de reacción es habitualmente de 15 a 100°C, preferiblemente de 20 a 90°C. La reacción se lleva habitualmente a cabo a presión atmosférica o bajo una presión no mayor de 0,5 MPa (presión manométrica).

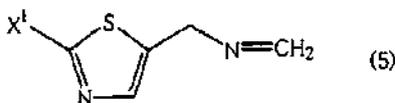
40 La reacción puede realizarse sin disolvente, pero preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente inerte. Algunos ejemplos de disolvente incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, y similares; hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ciclohexano, y similares; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, propionitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, y similares; y agua. Pueden usarse solos o como una mezcla de disolventes. Son preferibles los alcoholes y el agua, y son más preferibles los alcoholes. La cantidad de disolvente que puede usarse es habitualmente de 1 a 10 partes en peso por parte en peso de compuesto (1).

50 La reacción se lleva a cabo habitualmente mezclando y poniendo en contacto el compuesto (1) con amoníaco y formaldehído, y el orden de mezcla de los mismos no está específicamente limitado. Por ejemplo, puede ponerse en

contacto el compuesto (1) con amoníaco y formaldehído para llevar a cabo la reacción a una temperatura dada, o el compuesto (1) mezclado previamente con formaldehído puede añadirse al amoníaco para llevar a cabo la reacción. Alternativamente, pueden mezclarse el amoníaco y el formaldehído, y a esta mezcla se añade el compuesto (1) para llevar a cabo la reacción. Además, al formaldehído puede añadirse el compuesto (1) y el amoníaco simultáneamente para llevar a cabo la reacción. Adicionalmente, el amoníaco puede añadirse al compuesto (1) y al formaldehído simultáneamente para llevar a cabo la reacción.

Si fuera necesario, la reacción puede realizarse en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, o similares; o un catalizador de transferencia de fase tal como un éter en corona éter, o similares.

Se considera que, mediante esta reacción, se forma un compuesto de metilenoimina, que es un intermedio inestable y de fórmula (5):



donde X¹ es como se ha definido anteriormente, seguido de la trimerización del mismo para formar el compuesto de hexahidrotiazina (2).

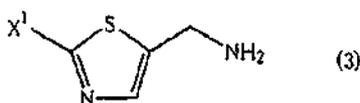
Después de completar la reacción, se obtiene una mezcla de reacción que contiene el compuesto de hexahidrotiazina (2), y el compuesto de hexahidrotiazina (2) puede aislarse mediante, por ejemplo, mediante la concentración de la mezcla de reacción. Alternativamente, el compuesto de hexahidrotiazina (2) puede aislarse en forma de cristales enfriando la mezcla de reacción como tal o después de una concentración parcial. Además, el compuesto de hexahidrotiazina (2) puede aislarse mediante la adición de agua y de un disolvente orgánico hidrófobo a la mezcla de reacción, como tal o después de la concentración de la misma, para someter la mezcla a un tratamiento de extracción, y concentrando la capa orgánica resultante. Adicionalmente, puede aislarse el compuesto de hexahidrotiazina (2) como una sal de adición ácida tal como su clorhidrato, sulfato, o similares.

Algunos ejemplos del disolvente orgánico hidrófobo incluyen hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, y similares; cetonas tales como metil etil cetona, metil isobutil cetona, y similares; e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, y similares. Pueden usarse solos o como una mezcla de disolventes. La cantidad de los mismos que puede usarse no está específicamente limitada.

Alternativamente, sin aislar el compuesto de hexahidrotiazina (2) de la mezcla de reacción, puede usarse la mezcla de reacción una capa orgánica que contenga el compuesto de hexahidrotiazina (2) en la subsiguiente etapa de hidrólisis descrita a continuación.

Algunos ejemplos del compuesto de hexahidrotiazina (2) así obtenido incluyen, por ejemplo, 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, 1,3,5-tris((2-bromotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, y similares.

A continuación se explicará la etapa de preparación del compuesto de tiazol de fórmula (3):



donde X¹ es como se ha definido anteriormente (en lo sucesivo, abreviado como compuesto de tiazol (3)), mediante la hidrólisis del compuesto de hexahidrotiazina (2) obtenido.

Esta etapa es la hidrólisis del compuesto de hexahidrotiazina (2) obtenido en la etapa previa para convertirlo en el compuesto de tiazol (3), habitualmente se lleva a cabo mezclando el compuesto de hexahidrotiazina (2) y una disolución acuosa de un ácido para permitir que entren en contacto entre sí. Algunos ejemplos de la disolución acuosa de un ácido incluyen, por ejemplo, una disolución acuosa de ácido clorhídrico, de ácido sulfúrico, de ácido fosfórico, de ácido nítrico, o similares. Es preferible una disolución acuosa de ácido clorhídrico o de ácido sulfúrico. La concentración del ácido en la disolución acuosa no está específicamente limitada. El ácido se usa habitualmente en la cantidad de 1 a 30 moles, preferiblemente de 3 a 15 moles por mol de compuesto de hexahidrotiazina (2).

Como se describió anteriormente, el compuesto de hexahidrotiazina (2) formado en la etapa previa puede aislarse a partir de la mezcla de reacción, y después hidrolizarse, o puede someterse la mezcla de reacción o una capa orgánica que contenga el compuesto de hexahidrotiazina (2) directamente a la hidrólisis sin aislar el compuesto de hexahidrotiazina (2).

5

La temperatura de la hidrólisis es habitualmente de 10 a 100°C, preferiblemente de 25 a 70°C.

Según se produce la hidrólisis del compuesto de hexahidrotiazina (2), se forma formaldehído como subproducto. Con objeto de facilitar la eliminación del subproducto, el formaldehído, la hidrólisis del compuesto de hexahidrotiazina (2) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un compuesto de un alcohol inferior para convertir el formaldehído formado como subproducto en acetal. El compuesto de alcohol inferior es un compuesto de alcohol inferior con entre 1 y 4 átomos de carbono tales como metanol, etanol, y similares. El compuesto de alcohol inferior se usa habitualmente en una cantidad no menor de 1,5 moles, preferiblemente no menor de 2 moles, más preferiblemente no menor de 2,5 moles por mol de compuesto de hexahidrotiazina (2), y el límite superior no está específicamente limitado. Cuando la mezcla de reacción que contiene el compuesto de hexahidrotiazina (2) se usa como tal, y cuando el compuesto de alcohol inferior está presente en la mezcla de reacción, la cantidad del compuesto de alcohol inferior que puede usarse puede ser determinada teniendo en consideración la cantidad del mismo en la mezcla de reacción. Además, algunas veces, el formaldehído permanece en la mezcla de reacción. En tal caso, el compuesto de alcohol inferior puede usarse en una cantidad suficiente para convertir no sólo el formaldehído formado como subproducto, sino también el formaldehído que permanece en la mezcla de reacción, en acetal. Por supuesto, después de la hidrólisis del compuesto de hexahidrotiazina (2), el formaldehído también puede convertirse en acetal.

25

Después de completar la hidrólisis, el compuesto de tiazol (3), o una sal de adición ácida del mismo, puede aislarse mediante, por ejemplo, una concentración. Alternativamente, el compuesto de tiazol (3) puede aislarse mediante la concentración de la mezcla de reacción, la adición de una disolución acuosa de un álcali y un disolvente orgánico hidrófobo a la misma para someter la mezcla a un tratamiento de extracción, y la concentración de la capa resultante. Algunos ejemplos de la disolución acuosa de un álcali incluyen una disolución acuosa de un hidróxido de un metal alcalino tal como una disolución acuosa de hidróxido sódico, o similares. La cantidad de la disolución acuosa de un álcali que puede usarse es tal que el pH de la capa acuosa tras la extracción esté en el intervalo de habitualmente 8 a 14, preferiblemente de 10 a 14.

30

35

Además, puede aislarse una sal de adición ácida del compuesto de tiazol (3) mezclando la capa orgánica obtenida en la extracción anterior con una disolución acuosa de un ácido, separando en capas para obtener una disolución acuosa que contiene una sal de adición ácida del compuesto de tiazol (3) y, opcionalmente, concentrando parcialmente la disolución acuosa. Además, pueden precipitarse los cristales de una sal de adición ácida del compuesto de tiazol (3) añadiendo un disolvente insuficiente que apenas disuelva la sal de adición ácida del compuesto de tiazol (3) a la disolución acuosa anterior. Algunos ejemplos de la disolución acuosa de un ácido incluyen una disolución acuosa de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido metansulfónico, o similares. La cantidad de la disolución acuosa que puede usarse es tal que el pH de la capa acuosa tras la extracción está en el intervalo de habitualmente 2,5 a 5,5, preferiblemente de 3 a 5. Si la disolución acuosa que contiene la sal de adición ácida del compuesto de tiazol (3) así obtenida está coloreada, la disolución puede someterse a un tratamiento de decoloración mediante, por ejemplo, la adición de un agente decolorante, tal como carbón activado, a la disolución acuosa.

40

45

Algunos ejemplos del compuesto de tiazol (3) así obtenido incluyen 5-(aminometil) tiazol, 2-cloro-5-(aminometil) tiazol, 2-bromo-5-(aminometil) tiazol, y similares.

50

La presente invención se ilustra adicionalmente en detalle mediante los siguientes Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a estos Ejemplos. Para los análisis de los Ejemplos, se usó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); y el rendimiento y la recuperación se calcularon sobre la base de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol. En los siguientes Ejemplos, todas las partes y porcentajes son en peso, salvo que se indique de otro modo.

55

Ejemplo 1

60

Un autoclave de vidrio se cargó con 95,3 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 96,5%), 51,9 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 311 partes de una disolución de amoníaco al 12% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,09 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il) metil}-1,3,5-hexahidrotiazina así obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 150 partes de metanol, burbujeando con nitrógeno durante 15 minutos para expulsar el amonio remanente en la mezcla de reacción, y después se concentró a presión reducida para destilar 60 partes de metanol. Al residuo resultante concentrado se añadieron 60 partes de metanol y 188 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no superior a 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 246 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 57,5 partes de agua, 282 partes de metil isobutil

65

5 cetona y 367 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así a la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con metil isobutil cetona, y las capas de metil isobutil cetona obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contiene el 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 91,2%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 2,8%.

10 La disolución que contiene el 2-cloro-5-(aminometil) tiazol así obtenida se lavó con 33,6 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 14%, seguido de la adición de 100 partes de agua y 55,7 partes de ácido clorhídrico al 35% para ajustar a pH 3,3. Después, las capas se separaron, y se concentraron 230 partes de la capa acuosa resultante a presión reducida para obtener 194 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadió 1 parte de carbón activo y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El carbón activo se filtró y se lavó con aproximadamente 10 partes de agua para obtener 204 partes de una disolución acuosa que contenía clorhidrato de 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El contenido en clorhidrato de 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 42,4% y el rendimiento fue del 85,2%.

Ejemplo 2

20 Un autoclave de vidrio se cargó con 16,7 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 95,7%), 9,04 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 16,7 partes de metanol, y se ajustó a una temperatura interna de 70°C. A esto se añadieron gota a gota 57,9 partes en peso de una disolución de amoníaco al 14% en metanol durante 1 hora. Después de completar la adición, la mezcla se hizo reaccionar a la misma temperatura durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,15 MPa. La mezcla de reacción obtenida que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 50 partes de metanol, y se concentró a presión reducida para obtener 42,7 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 73,2 partes de metanol y 32,8 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 42,2 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 49 partes de metil isobutil cetona y 69 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con metil isobutil cetona, y las capas de metil isobutil cetona obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 87,1%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 1,2%.

Ejemplo 3

40 Un autoclave de vidrio se cargó con 16,8 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 95,6%), 9,05 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 135 partes de una disolución de amoníaco al 24% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,37 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 20 partes de metanol, y se concentró a presión reducida para obtener 40 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 73,2 partes de metanol y 32,8 partes de 35% ácido clorhídrico, y se puso a reflujo a una temperatura interna de aproximadamente 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 41,7 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 49 partes de tolueno y 51,8 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 30% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con tolueno, y las capas de tolueno obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 93,3%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 2,6%.

55 La disolución que contenía el 2-cloro-5-(aminometil) tiazol obtenido se lavó con 5,8 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 14%, seguido de la adición de 17,5 partes de agua y 9 partes de ácido clorhídrico al 35% para ajustar a pH 4,9, para obtener 38,9 partes de una disolución acuosa que contenía clorhidrato de 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El contenido en clorhidrato de 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 38,6% y el rendimiento fue del 85,1%.

Ejemplo 4

65 Un autoclave de vidrio se cargó con 16,6 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 96,5%), 9,04 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 54,1 partes de una disolución de amoníaco al 10,5% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,08 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-

clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 60 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 40 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 73,2 partes de metanol y 32,8 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 42,8 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 11,4 partes de agua, 49 partes de metil isobutil cetona y 60,9 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con metil isobutil cetona, y las capas de metil isobutil cetona obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 91,2%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 2,0%.

Ejemplo 5

Un autoclave de vidrio se cargó con 29 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 96,5%), 10,5 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 94,6 partes de una disolución de amoníaco al 9% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,09 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 60 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 57,8 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 128 partes de metanol y 57,4 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 75,1 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 20 partes de agua, 85,7 partes de metil isobutil cetona y 113,5 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con metil isobutil cetona, y las capas de metil isobutil cetona obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 86,2%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 4,3%.

Ejemplo 6

Un autoclave de vidrio se cargó con 10,6 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 95%), 2,3 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 30,5 partes de una disolución de amoníaco al 10% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,10 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 30 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 27,1 partes en peso de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 45,8 partes de metanol y 11,8 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 35,8 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 30,6 partes de metil isobutil cetona y 24,5 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 30% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con metil isobutil cetona, y las capas de metil isobutil cetona obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 80,1%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 8,9%.

Ejemplo 7

Un autoclave de vidrio se cargó con 16,7 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 95,7%), 23,2 partes de formalina (contenido: 37%) y 30,9 partes de una disolución de amoníaco al 21% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,05 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 60 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 50,9 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 73,2 partes de metanol y 32,8 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 52,5 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 49 partes de metil isobutil cetona y 67,3 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con metil isobutil cetona, y las capas de metil isobutil cetona obtenidas se combinaron con la capa orgánica

obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 87,5%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 2,2%.

Ejemplo 8

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% en peso) y 87,3 partes de una disolución de amoníaco al 13% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,08 MPa. Después de completar la reacción, la mezcla de
10 reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina se enfrió hasta una temperatura interna de 5°C para precipitar un sólido, y el sólido se recogió mediante 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. EM (FD): m/z 480 a un pico monoisotópico (patrón isotópico de Cl x 3)
15 RMN-¹H (CDCl₃, 270 MHz, δ/ppm) 3,50 (s a, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,33 (s, 1H)
RMN-¹³C (CDCl₃, 68 MHz, δ/ppm) 48,85, 72,34, 138,73, 139,29, 151,71

La 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina así obtenida se hidrolizó con ácido clorhídrico en metanol para obtener 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. Rendimiento: 65,9%. El rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 0,5%.

Ejemplo 9

25 Un autoclave de acero inoxidable se cargó con 15,5 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 96,5%), 8,7 partes de paraformaldehído (contenido: 92%) y 24,4 partes de una disolución de amoníaco al 24% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,02 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a otro matraz mediante el lavado del autoclave con aproximadamente 15 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 45,2 partes en peso de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadió metanol hasta que el volumen de la
30 disolución fuera de 228 partes, y después se añadieron 32,5 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se mantuvo con agitación a una temperatura interna de 50°C durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma para obtener 260,2 partes de una disolución acuosa que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 93,3%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 2,0%.

Ejemplo Comparativo 1

40 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 disolución de amoníaco al 24% en metanol, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 3 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,28 MPa. La mezcla de reacción obtenida se transfirió a otro matraz mediante el lavado del autoclave con aproximadamente 15 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 26,1 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadió metanol para obtener 228 partes de una disolución que
45 contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 41,4%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 24,5%.

Ejemplo 10

50 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%), 56,9 partes de una disolución de amoníaco al 20% en metanol y 43,9 partes de tolueno, y la mezcla se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 70°C durante 5 horas. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,09 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 46 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener
55 162,4 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 23,6 partes de metanol y 57,4 partes de ácido clorhídrico al 35%, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 74,3 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 20 partes de agua, 85,7 partes de metil isobutil cetona y 108,2 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La
60 capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con tolueno, y las capas de tolueno obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 92,3%, y el rendimiento de la bis{(2-clorotiazol-5-il)metil} amina fue del 2,2%.

65

Dado que después de extraer la capa acuosa con tolueno contenía un 2,5% de 2-cloro-5-(aminometil) tiazol, según se calculó a partir del rendimiento, el rendimiento de la reacción del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 94,8%.

Ejemplo 11

5 Un autoclave de vidrio se cargó con 15,8 partes de paraformaldehído (contenido: 95%) y 94,6 partes de una disolución de amoníaco al 12% en metanol. A la mezcla se le añadieron 29 partes de 2-cloro-5-(clorometil) tiazol (contenido: 96,6%) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se hizo reaccionar con agitación a una temperatura interna de 40°C durante 3 horas, después a una temperatura interna de 50°C durante 3 horas, y adicionalmente a una temperatura interna de 70°C durante 1 hora. La presión máxima interna (presión manométrica) durante la reacción fue de 0,09 MPa. La mezcla de reacción que contenía la 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina obtenida se transfirió a un matraz de cuatro cuellos mediante el lavado del autoclave con 60 partes de metanol, y después se concentró a presión reducida para obtener 87,9 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 101 partes de agua, y después la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 146,9 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 117 partes de tolueno para someter la mezcla a un tratamiento de extracción a una temperatura interna de 75°C, para obtener 149 partes de una capa de tolueno y una capa acuosa. Cuando se analizó la capa de tolueno mediante HPLC, contenía 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexahidrotiazina, 2-cloro-5-(aminometil) tiazol y bis((2-clorotiazol-5-il)metil) amina con unos rendimientos del 91,8%, 2,7% y 2,1%, respectivamente.

20 A 148,6 partes de la capa de tolueno obtenida se añadieron 21,5 partes de ácido clorhídrico al 35% con agitación, y después se dejaron reposar hasta que se separaron en una capa oleosa y una capa acuosa. A la capa oleosa se añadieron 1,2 partes de agua para someter la mezcla a un tratamiento de extracción, y la capa acuosa obtenida se combinó con la capa acuosa obtenida previamente. A la capa acuosa combinada se añadieron 39,5 partes de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura interna de aproximadamente 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna no mayor de 40°C, y después se concentró a presión reducida para obtener 38,9 partes de un residuo concentrado. Al residuo concentrado se añadieron 20 partes de agua, 82,6 partes de tolueno y 35 partes de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 27% para ajustar a pH 13, sometiendo así la mezcla a un tratamiento de extracción, y obteniendo una capa orgánica y una capa acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con tolueno, y las capas de tolueno obtenidas se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente para obtener una disolución que contenía 2-cloro-5-(aminometil) tiazol. El rendimiento del 2-cloro-5-(aminometil) tiazol fue del 87,2%, y el rendimiento de la bis((2-clorotiazol-5-il)metil) amina fue del 1,9%.

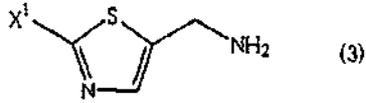
35 Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, el compuesto de tiazol de fórmula (3), que es útil como intermedio para productos farmacéuticos y agroquímicos, puede prepararse industrialmente ventajosamente con la supresión de la formación del subproducto de fórmula (4).

40

REIVINDICACIONES

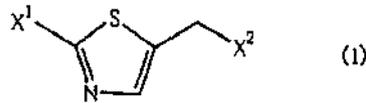
1. Un proceso para preparar un compuesto de tiazol de fórmula (3):



5

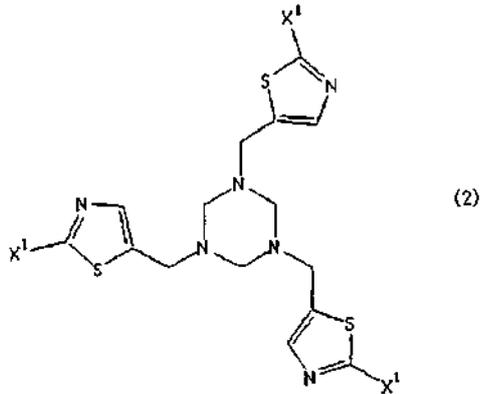
donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



10

donde X¹ es como se ha definido anteriormente, y X² representa un átomo de halógeno, con amoníaco y formaldehído para obtener un compuesto de hexahidrotriazina de fórmula (2):

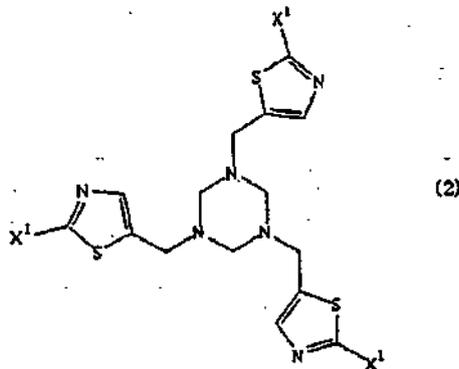


15

donde X¹ es como se ha definido anteriormente, e hidrolizar el compuesto de hexahidrotriazina resultante de fórmula (2).

2. El proceso según la reivindicación 1, donde el formaldehído es paraformaldehído o formalina.

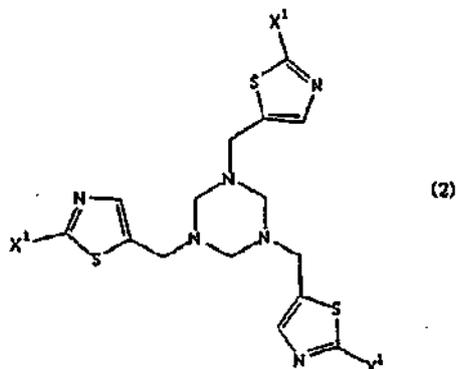
3. Un compuesto de hexahidrotriazina de fórmula (2):



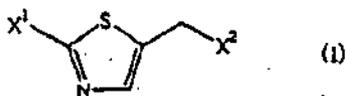
20

donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal de adición ácida del mismo.

4. Un proceso para preparar un compuesto de hexahidrotiazina de fórmula (2):



5 donde X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



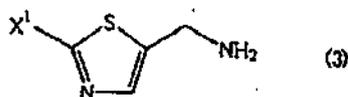
donde X¹ es como se ha definido anteriormente, y X² representa un átomo de halógeno, con amoníaco y formaldehído.

10 5. El proceso según la reivindicación 1 o 4, donde se usa formaldehído en la cantidad de 1 a 10 moles por mol del compuesto de fórmula (1).

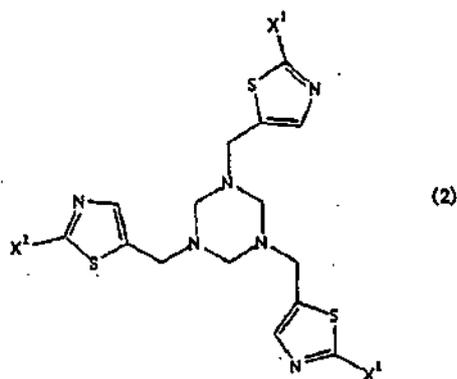
6. El proceso según la reivindicación 1 o 4, donde se usa amoníaco en la cantidad de 2 a 10 moles por mol del compuesto de fórmula (1).

15

7. Un proceso para preparar un compuesto de tiazol de fórmula (3):



20 donde X¹ representa un átomo de halógeno, o un átomo de hidrógeno, que comprende hidrolizar un compuesto de hexahidrotiazina de fórmula (2):



donde X¹ es como se ha definido anteriormente.

25 8. El proceso según la reivindicación 1 o 7, donde la hidrólisis se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto de hexahidrotiazina de fórmula (2) con una disolución acuosa de un ácido.

9. El proceso para según la reivindicación 8, donde la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un compuesto de alcohol con entre 1 y 4 átomos de carbono.