

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 431**

51 Int. Cl.:

C07D 251/14 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2013 PCT/CN2013/081848**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14029320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2013 E 13831274 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2888237**

54 Título: **Método para la preparación de derivados de tiazol**

30 Prioridad:

21.08.2012 CN 201210299527

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

20.02.2018

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon, 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**PENG, KUN;
DAI, XIXIANG;
ZHAO, LIZHI;
CAO, WEIFENG y
LETINOIS, ULLA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 655 431 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

Método para la preparación de derivados de tiazol

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método para sintetizar derivados de tiazol, en particular, está relacionado con un método para la preparación de anillos de tiazol.

Antecedentes de la Invención

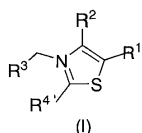
- 10 Los derivados de tiazol tienen diversos usos médicos y actividades biológicas. Por ejemplo, clometiazol se puede utilizar como fármacos sedantes e hipnóticos y tiazofurina se puede utilizar como fármacos contra el cáncer. Además, los anillos de tiazol son un componente importante de la vitamina B₁, y derivados de tiazol, tal como 4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazol, son productos intermedios importantes para preparar la vitamina B₁.

- 15 Actualmente, los derivados de tiazol se sintetizan principalmente mediante el procedimiento de Hantzsch, en el que el anillo de tiazol se sintetiza haciendo reaccionar halocetona con tiourea. Sin embargo, el procedimiento tiene algunas desventajas que incluyen disolventes tóxicos utilizados, costosos catalizadores que requieren un alto consumo de energía, bajo rendimiento, condiciones de reacción severas y un post-procesamiento difícil, etc. (E. Aguilar, *et al.*, Tetrahedro Lett., 35 : 2473-2476 (1994) ; Yin-zhu WANG, *et al.*, Material Report A: Review part, enero de 2012, 26(1):71-78) Contant, Pierre *et al.*: "A new convergent synthesis of thiamine hydrochloride", Helvetica Chimica Acta, vol. 73, 1990, páginas 1300-1305 describe la preparación de hidrocloreto de tiamina haciendo reaccionar una α -mercaptocetona con una amina. Por lo tanto, se necesita un nuevo método para sintetizar derivados de tiazol.

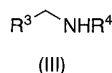
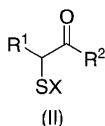
20 Sumario de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para preparar derivados de tiazol. El método tiene un alto rendimiento, condiciones de reacción fácilmente controladas y no utiliza catalizador tóxico o peligroso alguno para el medio ambiente, por lo que es económico, respetuoso con el medio ambiente y adecuado para la producción industrial.

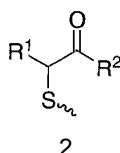
- 25 En particular, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (I),



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente que contiene ácido fórmico,



- 30 en donde,
cada uno de R¹, R^{1'} y R² es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;
R³ es H o hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros;
35 R⁴ es hidrógeno o acilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;
R⁴ es hidrógeno o hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y
X es H, acilo C₁-C₁₀, o la estructura siguiente:



Descripción Detallada de la Invención

En la presente invención, el "hidrocarbilo C₁-C₁₀" se refiere a hidrocarbano cíclico o no cíclico, de cadena lineal o cadena ramificada, saturado o insaturado, que comprende 1 - 10 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitado a alquilo, alqueno, alquino y arilo tal como fenilo. Preferiblemente, el "hidrocarbilo C₁-C₁₀" es hidrocarbilo C₁-C₄, por ejemplo, pero no limitado a metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, metil-ciclopropilo, ciclobutilo, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo. Más preferiblemente, el "hidrocarbilo C₁-C₁₀" es metilo, etilo o fenilo.

En la presente invención, el "alquilo C₁-C₁₀" se refiere a alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, cíclico o no cíclico, saturado, que comprende 1-10 átomos de carbono. Preferiblemente, el "alquilo C₁-C₁₀" es alquilo C₁-C₄, por ejemplo, pero no limitado a metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, metil-ciclopropilo y ciclobutilo. Más preferiblemente, el "alquilo C₁-C₁₀" es metilo o etilo.

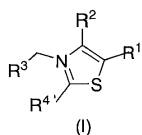
En la presente invención, el "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado, no aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende cinco o seis átomos en el anillo, que comprenden átomo de carbono, y uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros" incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, etc.

En la presente invención, el "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo aromático que comprende cinco o seis átomos en el anillo, que comprenden átomo de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Ejemplos del "heteroarilo de 5 o 6 miembros" incluyen, pero no se limitan a furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo, etc.), tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo, etc.), pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, etc.), piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etc.), pirazinilo, piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, etc.), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, etc.), triazolilo (p. ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, etc.), tetrazolilo (p. ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, un 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, etc.), pirazolilo (p. ej., 3-pirazolilo, 4-pirazol, etc.), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, etc.), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, etc.), isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, etc.), oxadiazolilo y tiadiazolilo, etc.

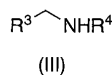
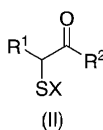
En la presente invención, el "acilo C₁-C₁₀" se refiere al grupo con la fórmula de RC(O)-, en donde R es H; o hidrocarbilo cíclico o no cíclico, de cadena lineal o cadena ramificada, saturado o insaturado, que comprende 1-9 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitado a alquilo, alqueno, alquino y arilo. Preferiblemente, el "acilo C₁-C₁₀" es acilo C₁-C₄, por ejemplo pero no limitado a formilo, acetilo, propionilo, butilo e isobutirilo. Más preferiblemente, el "acilo C₁-C₁₀" es formilo o acetilo.

En la presente invención, el "sustituido" se refiere a que el grupo modificado del mismo puede estar sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, amino, halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidrocarbilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, hidrocarbilo C₁-C₁₀ y aciloxilo C₁-C₁₀, en donde el "hidrocarbilo C₁-C₁₀" se refiere al grupo con la estructura de hidrocarbilo C₁-C₁₀-O y el "hidrocarbilo C₁-C₁₀" se define como arriba, el "aciloxi C₁-C₁₀" se refiere al grupo con la estructura de acilo C₁-C₁₀-O y el "acilo C₁-C₁₀" se define como arriba. Cualquier persona experta en la técnica debe entender que los sustituyentes de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más otros sustituyentes mencionados anteriormente. Por ejemplo, hidroxilo como un sustituyente puede estar adicionalmente sustituido con hidrocarbilo C₁-C₁₀ o acilo C₁-C₁₀.

La invención proporciona un nuevo método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (I),



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente que contiene ácido fórmico,



en donde,

cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente hidrógeno; o hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido tal como hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido con hidroxilo que puede estar opcionalmente sustituido con acilo C_1-C_{10} . Preferiblemente, cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente HO-hidrocarbilo C_1-C_{10} o acil C_1-C_{10} -O-hidrocarbilo C_1-C_{10} .

R^1 y $R^{1'}$ pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, R^1 y $R^{1'}$ son iguales cuando R^1 es hidrógeno, o hidrocarbilo C_1-C_{10} no sustituido; y R^1 y $R^{1'}$ son iguales o diferentes cuando R^1 es acil C_1-C_{10} -O-hidrocarbilo C_1-C_{10} , por ejemplo, cuando R^1 es acetil-O-hidrocarbilo C_1-C_{10} , $R^{1'}$ puede ser formil-O-hidrocarbilo C_1-C_{10} , acetil-O-hidrocarbilo C_1-C_{10} o HO-hidrocarbilo C_1-C_{10} .

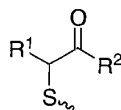
R^2 es hidrógeno o hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C_1-C_{10} .

R^3 es H o hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Preferiblemente, R^3 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con hidrocarbilo C_1-C_{10} tal como metilo y/o amino, por ejemplo, R^3 es 2-metil-4-amino-5-pirimidinilo.

R^4 es hidrógeno o acilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

$R^{4'}$ es hidrógeno, o hidrocarbilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido.

X es H, acilo C_1-C_{10} , o la estructura siguiente:



En una realización, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (I), en donde,

cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente metilo, etilo, propilo, etenilo, hidroxietilo, formiloxietilo o acetiloxietilo;

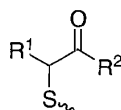
R^2 es metilo, etilo, etenilo, hidroximetilo o hidroxietilo;

R^3 es fenilo, bencilo, 2-metil-pirimidinilo, 4-amino-pirimidinilo o 2-metil-4-amino-pirimidinilo;

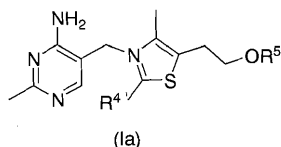
R^4 es H, formilo o acetilo;

$R^{4'}$ es H o metilo; y

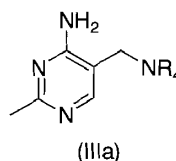
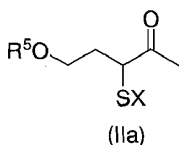
X es H, formilo, acetilo o la siguiente estructura:



En una realización preferida, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (Ia),

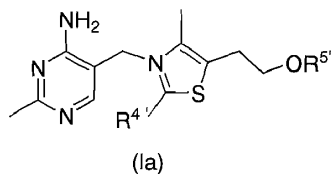


que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (IIIa) en un disolvente que contiene ácido fórmico,



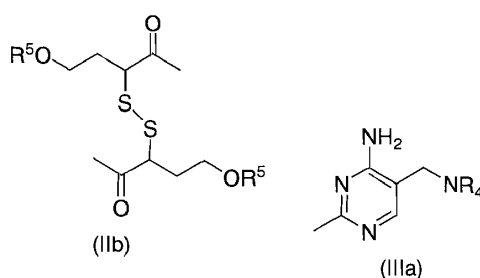
en donde R^4 y $R^{4'}$ se definen como arriba, y cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente hidrógeno, formilo o acetilo, y preferiblemente R^5 es formilo o acetilo, y $R^{5'}$ es formilo, acetilo o hidrógeno.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de tiazol de fórmula (Ia),



5

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIb) con un compuesto de fórmula (IIIa) en un disolvente que contiene ácido fórmico,



10 en donde R^4 y $R^{4'}$ se definen como arriba, y cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente hidrógeno, formilo o acetilo, y preferiblemente R^5 es formilo o acetilo, y $R^{5'}$ es formilo, acetilo o hidrógeno.

De acuerdo con el método de la presente invención, el disolvente que contiene ácido fórmico puede ser ácido fórmico o una mezcla de disolventes que contiene ácido fórmico. La mezcla de disolventes puede contener, además, otro disolvente conocido en la técnica tal como ácido acético, dioxano y/o dimetilformamida, etc.

15 De acuerdo con el método de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo a 80-150°C, preferiblemente a 100-120°C, más preferiblemente a la temperatura de reflujo. La reacción puede llevarse a cabo bajo una presión atmosférica o una presión incrementada o una presión reducida. Debería ser fácil para una persona experta en la técnica determinar la presión adecuada para la reacción de la presente invención de acuerdo con los métodos convencionales conocidos en la técnica.

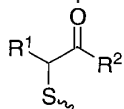
20 De acuerdo con el método de la presente invención, el compuesto de fórmula (II)/fórmula (IIa)/fórmula (IIb) y el compuesto de fórmula (III)/fórmula (IIIa) como materias primas pueden reaccionar en cualquier relación. Sin embargo, preferiblemente, la relación molar entre el compuesto de fórmula (II)/fórmula (IIa)/fórmula (IIb) y el compuesto de fórmula (III)/fórmula (IIIa) añadido a la reacción es de 1:2 a 2:1, más preferiblemente de 1:1 a 2:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 1,4:1, y lo más preferiblemente es de 1,1:1.

25 De acuerdo con el método de la presente invención, la reacción se lleva a cabo en tandas o de manera continua. En la realización en que la reacción se lleva a cabo en tandas, el compuesto de fórmula (II)/fórmula (IIa)/fórmula (IIb) y el compuesto de fórmula (III)/fórmula (IIIa) pueden añadirse simultánea o sucesivamente en cualquier orden, por ejemplo, pueden añadirse gota a gota a la reacción, de una vez, en porciones o continuamente. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II)/fórmula (IIa)/fórmula (IIb) y/o el compuesto de fórmula (III)/fórmula (IIIa) se añaden a la reacción en tandas tal como en dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más tandas; o continuamente. En la realización en la que la reacción se lleva a cabo de forma continua, el compuesto de fórmula (II)/fórmula (IIa)/fórmula (IIb) y el compuesto de fórmula (III)/fórmula (IIIa) se pueden añadir continuamente a la reacción.

35 La reacción de la presente invención produce agua como un subproducto, por lo que cualquier persona experta en la técnica debe entender que la adición de un absorbente de agua adicional será beneficiosa para la reacción. El absorbente de agua adecuado para la presente invención incluye, pero no se limita a ortoformiato tal como ortoformiato de trimetilo y ortoformiato de trietilo; cloruro de acilo tal como cloruro de acetilo; anhídridos tales como anhídrido fosfórico, anhídrido acético, anhídrido bórico (B_2O_3) y otros; ésteres tales como formiato de metilo. Además, la adición de un catalizador también sería beneficiosa para la reacción. Los ejemplos del catalizador adecuados para la presente invención incluyen, pero no se limitan a ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido

clorhídrico, ácido nítrico, *etc.*; y catalizadores que contienen fósforo tales como fosfatos, ácidos polifosfóricos y polifosfatos. Cualquier persona experta en la técnica debe comprender que el absorbente de agua y el catalizador no son necesarios para el método de la presente invención, y el método de la presente invención puede obtener un rendimiento de más del 87% incluso sin utilizar el absorbente de agua y/o el catalizador. Por lo tanto, de acuerdo con el método de la presente invención, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en ausencia de absorbente de agua y/o un catalizador.

En el método de la presente invención, se puede añadir opcionalmente un reductor a la reacción. En particular, se añade preferiblemente un reductor a la reacción, especialmente cuando X en la fórmula (II) / fórmula (IIa) es



Los ejemplos de reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a reductores metálicos tales como polvo de hierro y polvo de zinc.

El compuesto de fórmula (II)/fórmula (IIa)/fórmula (IIb) está disponible comercialmente o puede sintetizarse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, puede prepararse por vulcanización de un cloruro correspondiente de los mismos. El compuesto de fórmula (III) o fórmula (IIIa) está disponible comercialmente o puede sintetizarse por métodos conocidos en la técnica tales como los métodos descritos en los documentos JP 58-065 279, EP 0172515 A, EP 0001760 A, US 4226799, DE 3511273A y WO 2006/079504.

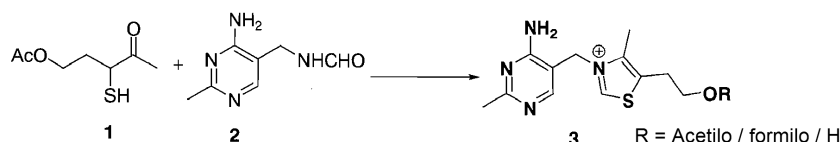
El método de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en un gas inerte tal como en un entorno de nitrógeno o monóxido de carbono. El compuesto obtenido de fórmula (I)/fórmula (Ia) se puede purificar utilizando métodos conocidos tales como cristalización y filtración, o se puede utilizar directamente sin purificación en la siguiente reacción, por ejemplo, se utiliza directamente en la preparación de la vitamina B₁.

El método de la presente invención se puede llevar a cabo sin utilizar catalizadores que contaminan el medioambiente tales como catalizadores que contienen fósforo, incluso sin utilizar catalizador alguno, mientras se obtiene un alto rendimiento de hasta 87%. Por consiguiente, el método es más respetuoso con el medio ambiente y más económico que la técnica anterior.

La presente invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos

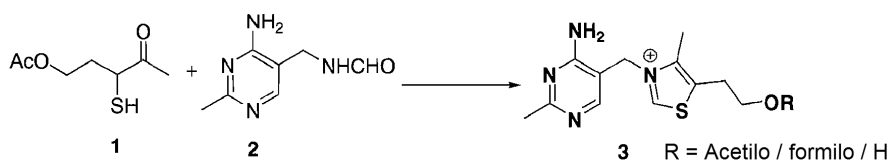
Ejemplo 1



Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **150** mmol de compuesto **2** y **150** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **180** mmol del compuesto **1** en cinco tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las cinco tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
93,8%	90,4%	84,8%	15,6%	60,4%	8,8%

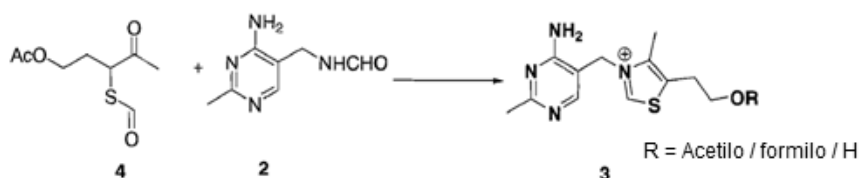
Ejemplo 2



Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **30** mmol de compuesto **2**, **45** ml de anhídrido bórico y **30** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **37,5** mmol de compuesto **1** en cinco tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las cinco tandas, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
92,4%	98,1%	90,6%	45,4%	41,5%	3,7%

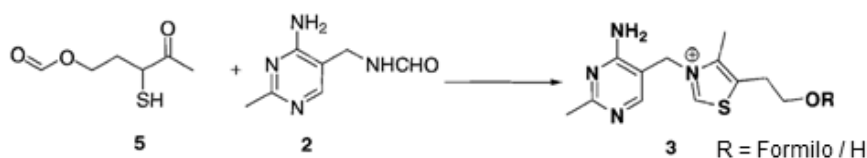
Ejemplo 3



Se añadieron **150** mmol de compuesto **2**, **380** ml de ácido fórmico y **150** mmol de solución de ácido sulfúrico (al **98%**) a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Después de que los sustratos se disolvieron por completo, se añadieron **180** mmol de compuesto **4** en cinco tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de añadir la siguiente tanda. Después de que se añadieron las cinco tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

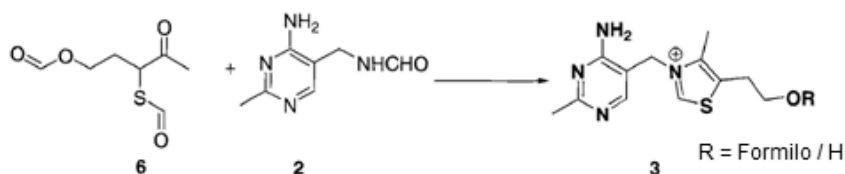
Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
98,9%	94,6%	93,6%	23,3%	67,2%	3,1%

Ejemplo 4



Bajo la protección de nitrógeno, se añadieron **11,36** mmol de compuesto **2** y **60** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **13,63** mmol de compuesto **5** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1,5** horas antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las seis tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante **14** horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
89,9%	97,2%	87,4%	86,1%	1,3%

Ejemplo 5

5 Bajo la protección de nitrógeno, se añadieron **11,36** mmol de compuesto **2**, **60** ml de ácido fórmico y **11,36** mmol de solución de ácido sulfúrico (al **98%**) a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **13,63** mmol de compuesto **6** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1,5** horas antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las seis tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

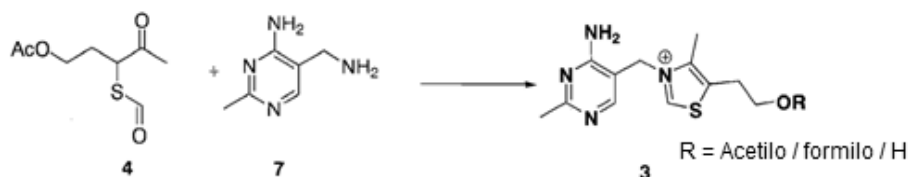
Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
90,5%	96,2%	87,1%	84,3%	2,8%

10

Ejemplo 6

15 Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **150** mmol de compuesto **7** y **150** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **180** mmol de compuesto **1** en cinco tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las cinco tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

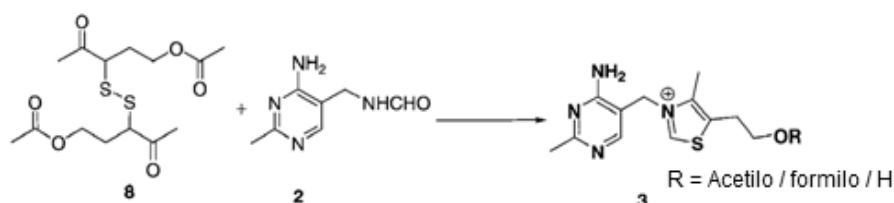
Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
92,2%	84,6%	78,0%	9,7%	60,3%	8,0%

Ejemplo 7

- 5 Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **150** mmol de compuesto **7** y **150** ml de **1** mol/L de solución de cloruro de hidrógeno en ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **180** mmol de compuesto **4** en cinco tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las cinco tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante cromatografía líquida cuantitativa para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
95,0%	96,6%	91,8%	18,0%	68,5%	5,3%

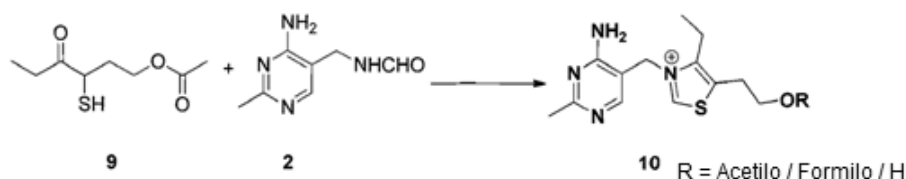
Ejemplo 8



- 10 **0,62** mmol de compuesto **8**, **1,20** mmol de compuesto **2** y **1,30** mmol de polvo de hierro se añadieron a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y luego se añadieron **5** ml de ácido fórmico. La mezcla se calentó a reflujo con agitación. La reacción se vigiló mediante LCMS. Después de llevar a cabo la reacción durante **40** horas, se obtuvieron los siguientes resultados mediante cromatografía líquida cuantitativa.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 3 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 3 (R=H)
46,8%	98,9%	46,3%	15,0%	29,7%	1,6%

- 15 **Ejemplo 9**



- 20 Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **5** mmol de compuesto **2** y **10** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **4,5** mmol de compuesto **9** en tres tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las tres tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 10 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 10 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 10 (R=H)
47,8%	97,5%	46,6%	40,2%	5,1%	1,3%

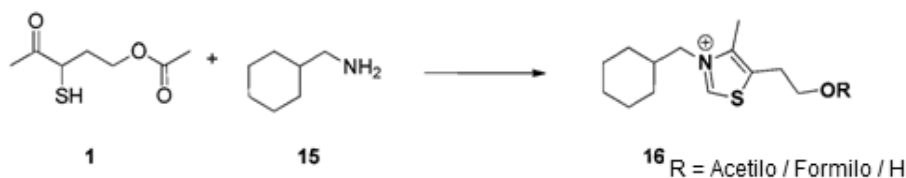
Ejemplo 10



Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **39** mmol de compuesto **13** y **100** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **45** mmol de compuesto **1** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las tres tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 14 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 14 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 14 (R=H)
92,3%	32,1%	29,6%	20,5%	9,1%	0%

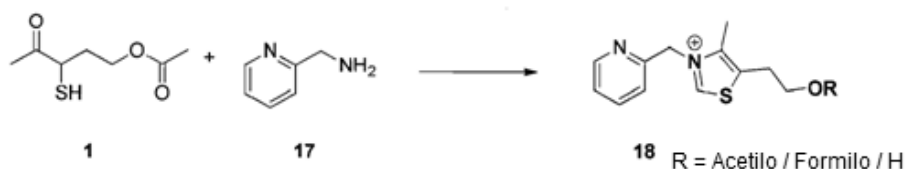
Ejemplo 11



Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **18,4** mmol de compuesto **15** y **50** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **22,7** mmol de compuesto **1** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las seis tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 16 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 16 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 16 (R=H)
96,7%	45,3%	43,8%	30,5%	12,3%	1,0%

Ejemplo 12

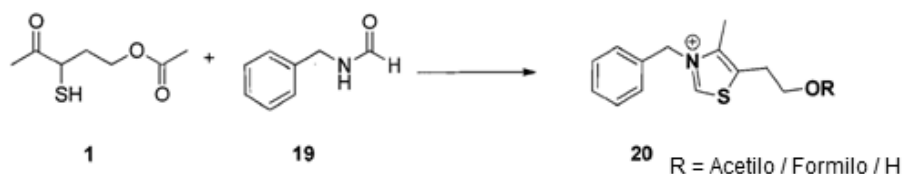


Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **34** mmol de compuesto **17** y **100** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **42,7** mmol de compuesto **1** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las seis tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 18 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 18 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 18 (R=H)

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 18 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 18 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 18 (R=H)
39,6%	73,2%	28,9%	14,3%	3,4%	11,2%

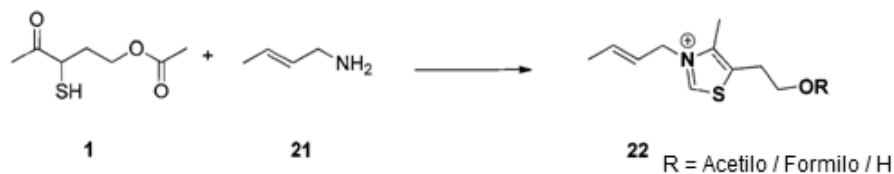
Ejemplo 13



5 Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **14,5** mmol de compuesto **19** y **50** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **24,1** mmol de compuesto **1** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las seis tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 20 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 20 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 20 (R=H)
83,2%	9,6%	8,0%	6,1%	1,1%	0,8%

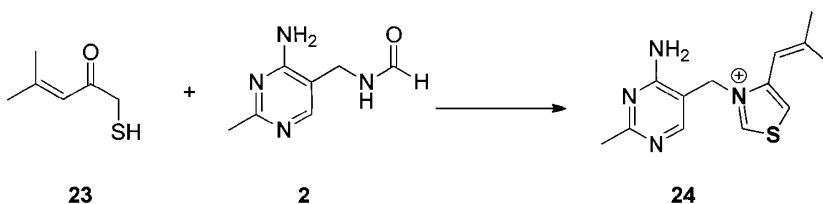
10 Ejemplo 14



15 Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **45** mmol de compuesto **21** y **100** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **67** mmol de compuesto **1** en seis tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1** hora antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las seis tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 22 (R=acetilo)	Rendimiento de compuesto 22 (R=formilo)	Rendimiento de compuesto 22 (R=H)
54,0%	18,5%	10,0%	8,9%	1,1%	0%

Ejemplo 15



Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron **8,3** mmol de compuesto **2** y **10** ml de ácido fórmico a un matraz de tres bocas equipado con un dispositivo de agitación y se calentó a reflujo. Se añadieron **8,3** mmol de compuesto **23** en tres tandas, y cada una de las tandas se hizo reaccionar durante **1,5** horas antes de que se añadiera la siguiente tanda. Después de que se añadieron las tres tandas, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y luego se detectó mediante LCMS para obtener los siguientes resultados.

5

Tasa de conversión	Selectividad	Rendimiento Total	Rendimiento de compuesto 24
19,0%	59,3%	11,3%	11,3%

Ejemplo 16

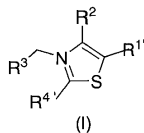
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción obtenida en el Ejemplo **1** se evaporó para separar ácido fórmico. Al residuo se añadieron **300** ml de agua para separar por filtración las impurezas insolubles. Al filtrado se añadieron **262,5** mmol de solución de ácido clorhídrico (al **37%**) y luego **7,5** g de carbón activado con agitación, y luego se calentó a **60°C** durante **2** horas. Después de filtrar el carbón activo, el filtrado se concentró hasta aproximadamente el **50%** de la concentración. La solución obtenida se añadió gota a gota a **400** ml de etanol a **60°C**, se agitó durante **0,5** horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se dejó en el refrigerador (**2-4°C**) durante **3** horas. Después de filtrar y lavar con etanol frío, el sólido obtenido se secó a **40°C** bajo vacío para dar **40,4** g de hidrocloreuro de tiamina.

10

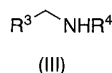
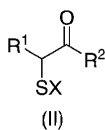
15

REIVINDICACIONES

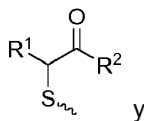
1. Un método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (I),



5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente que contiene ácido fórmico,



10 en donde,
 cada uno de R¹, R¹' y R² es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;
 R³ es H o hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros;
 R⁴ es hidrógeno o acilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;
 R⁴ es hidrógeno o hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y
 X es H, acilo C₁-C₁₀, o la estructura siguiente:



15 en el que el procedimiento no utiliza catalizador con contenido en fósforo alguno o absorbente de agua alguno.

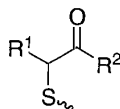
2. El método de la reivindicación 1, en el que cada uno de R¹ y R¹' es independientemente hidrocarbilo C₁-C₁₀ sustituido con hidroxilo que está opcionalmente sustituido con acilo C₁-C₁₀.

3. El método de la reivindicación 1, en el que R² es alquilo C₁-C₁₀.

20 4. El método de la reivindicación 1, en el que R³ es pirimidinilo opcionalmente sustituido con hidrocarbilo C₁-C₁₀ tal como grupo metilo y/o amino.

5. El método de la reivindicación 1, en el que R³ es 2-metil-4-amino-5-pirimidinilo.

25 6. El método de la reivindicación 1, en el que:
 cada uno de R¹ y R¹' es independientemente metilo, etilo, propilo, etenilo, hidroxietilo, formiloxietilo o acetiloxietilo;
 R² es metilo, etilo, etenilo, hidroximetilo o hidroxietilo;
 R³ es fenilo, bencilo, 2-metil-pirimidinilo, 4-amino-pirimidinilo o 2-metil-4-amino-pirimidinilo;
 R⁴ es H, formilo o acetilo;
 R⁴ es H o metilo; y
 X es H, formilo, acetilo o la siguiente estructura:



30 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el disolvente que contiene ácido fórmico es ácido fórmico o mezcla de disolventes que contienen ácido fórmico.

8. El método de la reivindicación 7, en el que la mezcla de disolventes contiene, además, ácido acético, dioxano y/o dimetilformamida.

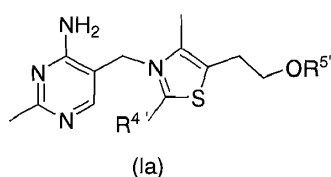
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la reacción se lleva a cabo a 80-150°C, preferiblemente a 100-120°C, más preferiblemente a la temperatura de reflujo, bajo una presión atmosférica o una presión incrementada.

5 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la relación molar entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) añadido a la reacción es de 1:2 a 2:1, preferiblemente de 1:1 a 2:1, más preferiblemente de 1:1 a 1,4:1, y lo más preferiblemente es de 1,1:1.

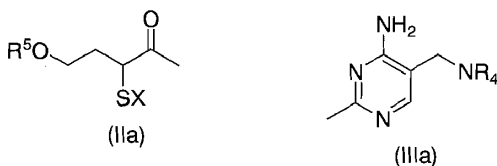
11. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) y/o el compuesto de fórmula (III) se añaden a la reacción en tandas o de manera continua.

10 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de un catalizador.

13. Un método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (Ia),

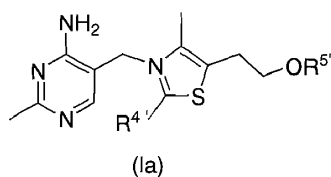


que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (IIIa) en un disolvente que contiene ácido fórmico,

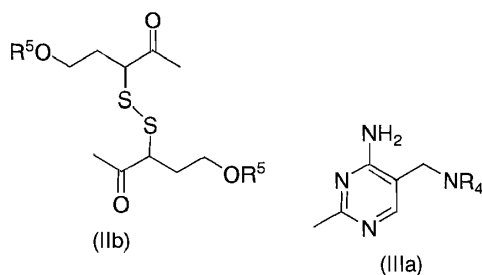


15 en donde R⁴ y R^{4'} se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y la reivindicación 20, y cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente hidrógeno, formilo o acetilo, y en el que el procedimiento no utiliza catalizador con contenido en fósforo alguno o absorbente de agua alguno.

14. Un método para la preparación de un compuesto de tiazol de fórmula (Ia),



20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIb) con un compuesto de fórmula (IIIa) en un disolvente que contiene ácido fórmico,



en donde R^4 y $R^{4'}$ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y la reivindicación 20, y cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente hidrógeno, formilo o acetilo, y en el que el procedimiento no utiliza catalizador con contenido en fósforo alguno.