

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 896**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2005 E 05816486 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1829868**

54 Título: **Procedimiento para la producción de sales de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina**

30 Prioridad:

20.12.2004 JP 2004367418

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

25.08.2014

73 Titular/es:

**IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
4-26, Ikenohata 1-chome Taito-ku
Tokyo 110-0008, JP**

72 Inventor/es:

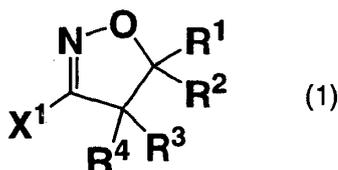
UCHIDA, YUKIO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

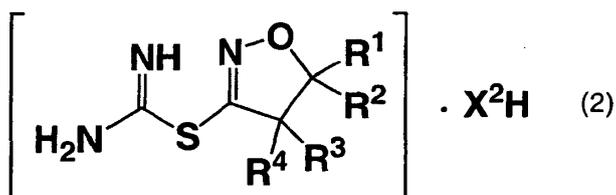
ES 2 487 896 T3

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).



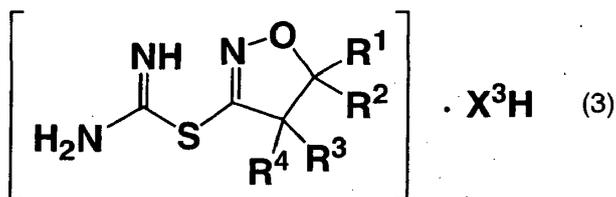
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como antes, y X^1 es un halógeno, con tiourea en presencia de un ácido.

- 5 2. (2) El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con el apartado (1), en donde el ácido es un ácido inorgánico.
3. (4) El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con el apartado (1), en donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o una mezcla de los mismos.
- 10 4. (4) El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de cloro.
5. (5) El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo metilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de cloro.
- 15 6. (6) El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de bromo.
7. (7) El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo metilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de bromo.
- 20 8. Un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2):



25 en donde cada uno de R^1 y R^2 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo, cada uno de R^3 y R^4 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, con la condición de que R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y X^2 es un halógeno o un residuo aniónico derivado de un ácido.

- 30 9. Un compuesto de sal de 4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (3):



35 en donde cada uno de R^1 y R^2 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo, cada uno de R^3 y R^4 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, con la condición de que R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y X^3 es un halógeno.

- 40 10. (10) El compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con el apartado (8) o (9), en donde cada uno de R^1 y R^2 es un grupo metilo, y cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno.
11. (11) Hidrocloruro de [5,5-dimetil-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)] tiocarboxamidina.
12. (12) Hidrobromuro de [5,5-dimetil-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)] tiocarboxamidina.

Efectos de la invención

45 Por medio del método de la presente invención, se puede producir en un breve plazo de tiempo y con un buen rendimiento un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2) proporcionado más adelante. Adicionalmente, la sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina obtenida se puede convertir fácilmente

en una sal de metal alcalino de un compuesto de 4,5-dihidroisoxazolidino-3-tiol que es útil como intermedio para productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas, mediante hidrólisis alcalina. Por lo tanto, el compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2) es una buena materia prima para la producción de una sal de metal alcalino de un compuesto 4,5-dihidroisoxazolidino-3-tiol como intermedio para productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas. En el método de la presente invención, la manipulación de la materia prima es simple, y por lo tanto el método es muy útil como método de producción industrial.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ahora, se describirá el método para la producción de un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con los apartados (1) a (7) anteriores.

El método de la presente invención es un método para la producción de un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2) en un breve plazo de tiempo y con un buen rendimiento por medio de la reacción de un compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1) con tiourea, que se caracteriza porque se utiliza un ácido para la reacción. El compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina obtenido mediante esta reacción es un compuesto novedoso y es una buena materia prima para la producción de una sal de metal alcalino de un compuesto 4,5-dihidroisoxazolidino-3-tiol que es un intermedio para productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas.

En primer lugar, se describirá el compuesto producto de partida de fórmula (1) que se va a utilizar como materia prima en el método de la presente invención.

Una notación tal como "C₁-C₆" que se va a utilizar en esta especificación indica que, en este caso, el número de átomos de carbono en el sustituyente que sigue a esta notación es de 1 a 6.

En la fórmula (1), cada uno de R¹ y R² que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo, cada uno de R³ y R⁴ que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, con la condición de que R¹ y R², o R² y R³, se puedan unir entre sí para formar un grupo cicloalquilo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos.

Aquí, el grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, 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 isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo o un grupo 3,3-dimetilbutilo.

El grupo cicloalquilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo C₃-C₆) y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

Con respecto a los sustituyentes preferidos en la fórmula (1) de la presente invención, cada uno de R¹ y R² que son independientes entre sí, es un grupo alquilo C₁-C₆, y el R¹ o R² más preferido es un grupo metilo o un grupo etilo, y cada uno de R³ y R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (1), X¹ es un halógeno.

Aquí, el halógeno representa un halógeno tal como bromo, cloro, flúor o yodo.

El compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1) que se va a utilizar en el método de la presente invención, puede ser cualquier compuesto con tal de que sea un compuesto representado por la fórmula (1). Específicamente, se pueden mencionar, por ejemplo, 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol o 3-bromo-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol como un ejemplo representativo.

El compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1) es un compuesto conocido o un compuesto que se puede producir sometiendo un compuesto oxima de halógeno y un compuesto olefínico correspondiente a una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de acuerdo con un método conocido.

La reacción en el método de la presente invención se lleva a cabo mediante el uso de tiourea. La cantidad de tiourea que se va a utilizar, puede estar a cualquier nivel, siempre y cuando la reacción se desarrolle suficientemente. Sin embargo, se encuentra, por ejemplo, dentro de un intervalo de 1,0 a 100 moles, preferiblemente de 1,0 a 10 moles, más preferiblemente de 1,0 a 2 moles, por mol del compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1). En esta reacción, 1 mol de tiourea por 1 mol del compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1) será 1 equivalente.

La reacción en el método de la presente invención se lleva a cabo en presencia de un ácido. El ácido útil puede ser,

por ejemplo, un ácido orgánico representado por un ácido sulfónico orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido benzenosulfónico; o un ácido inorgánico incluyendo un ácido hidrohalegenado representado por ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Estos ácidos se pueden utilizar solos o combinados en forma de mezcla. Se prefiere un ácido hidrohalegenado, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y es particularmente preferido el ácido clorhídrico que es poco costoso y de manejo sencillo. Cuando se va a utilizar ácido clorhídrico, la concentración es normalmente de 1 a 37%, preferiblemente de 35 a 37%, aunque depende también de la temperatura. El residuo aniónico derivado de tal ácido puede, por ejemplo, ser un anión orgánico, tal como un anión de p-toluenosulfoniloxi, un anión de metanosulfoniloxi o un anión de benzenosulfoniloxi, un anión de halógeno tal como un anión de cloro, un anión de bromo o un anión de yodo, o un anión inorgánico tal como anión sulfúrico, un anión hidrogenosulfato, un anión fosfórico, un anión dihidrogenofosfato o un anión fosfato monoácido.

La cantidad del ácido a utilizar para la reacción en el método de la presente invención puede ser cualquier cantidad siempre que sea una cantidad por medio de la cual la reacción prosiga suficientemente. Sin embargo, es generalmente de 0,05 a 100 moles, preferiblemente de 0,1 a 10 moles, más preferiblemente de 0,5 a 1,5 moles, por mol del compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1).

El disolvente que se puede utilizar para la reacción en el método de la presente invención puede ser cualquier disolvente con tal que no impida la reacción. Puede ser, por ejemplo, agua; un alcohol tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno o clorobenceno; un hidrocarburo alifático halogenado tal como diclorometano o cloroformo; un éster de ácido alifático representado por un éster de ácido acético tal como acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona, metiletilcetona (MEK) o metilisobutilcetona (MIBK); un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), N-metilpirrolidona, tetrametilurea, triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPA) o carbonato de propileno; un disolvente de tipo éter tal como éter etílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano o dioxano; o un hidrocarburo alifático tal como pentano o n-hexano.

Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados en forma de una mezcla disolvente con una razón de mezcla opcional. Por ejemplo, si la presente reacción se lleva a cabo en un sistema de mezcla disolvente que tiene un disolvente que tiene una alta polaridad tal como un alcohol tal como alcohol isopropílico, mezclado con un disolvente que tiene una baja polaridad, se acelerará la reacción, y en muchos casos, se pueden obtener buenos resultados de forma que se puede acortar el tiempo de reacción, y se puede mejorar el rendimiento.

La cantidad de este disolvente puede estar a un nivel tal que se pueda llevar a cabo suficientemente la agitación del sistema de reacción. Sin embargo, el disolvente se encuentra por lo general en una cantidad dentro de un intervalo de 0,05 a 10 litros, preferiblemente de 0,5 a 2 litros, por mol de compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1).

La temperatura para la reacción en el método de la presente invención se puede encontrar, por ejemplo, dentro de un intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente que se va a utilizar, preferiblemente dentro de un intervalo de 20°C a 50°C .

El tiempo para la reacción en el método de la presente invención no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de una hora a 10 horas desde el punto de vista de la supresión de subproductos, etc.

Por medio del método de la presente invención, el compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2) se formará de manera altamente selectiva en condiciones suaves sin necesidad de un aparato de reacción especial. El compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina obtenido por medio del método de la presente invención, se puede derivar fácilmente a un análogo de 4,5-dihidroisoxazolidino-3-tiol útil como intermedio para la producción de productos farmacéuticos y productos químicos agrícolas, llevando a cabo la hidrólisis en condiciones alcalinas.

Ahora, se describirá el compuesto de la presente invención (el compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina) definido en los apartados (8) a (12).

El compuesto de la presente invención se puede producir mediante el método como se describe en los apartados (1) a (7) anteriores.

Aquí, en un caso en el que el ácido utilizado para la producción del compuesto de la presente invención es un ácido polibásico tal como ácido sulfúrico o ácido fosfórico, el compuesto de la presente invención tiene un número de la estructura de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina (la estructura dibujada en los corchetes [] en la fórmula (2)) que corresponde a la valencia de tal ácido polibásico. Incluso en tal caso, la estructura de un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina está representada por la fórmula (2) independientemente de la valencia de tal ácido (X^{2H}).

Adicionalmente, en un caso en el que en la producción del compuesto de la presente invención, como ácido, se utiliza solo un ácido hidrohalegenado que tiene el mismo halógeno que X^1 del compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1) que se va a utilizar como materia prima, el ácido representado por X^2H en la fórmula (2) representa un solo ácido. Sin embargo, en un caso en el que se utiliza un ácido que tiene un halógeno o un residuo aniónico diferente de X^1 en la fórmula (1), o en un caso en el que se utilizan dos o más ácidos, el ácido (el ácido representado por X^2H en la fórmula (2)) que tiene el compuesto de la presente invención, puede ser una mezcla que tiene dos o más ácidos mezclados, y el compuesto de la presente invención es uno que incluye una sal que tiene dichos dos o más ácidos mezclados.

Los ejemplos específicos del compuesto de la presente invención se ilustrarán en la siguiente Tabla 1, pero se debe entender que el compuesto de la presente invención no está limitada a tales compuestos ilustrados e incluye todos los compuestos representados por la fórmula (2) .

Las abreviaturas en la Tabla 1 tienen los siguientes significados, respectivamente.

Me: grupo metilo
Et: grupo etilo
Pr: grupo n-propilo
iPr: grupo isopropilo
Bu: grupo n-butilo
cHex: grupo ciclohexilo

Tabla 1

Número de compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ² H
1	Me	Me	H	H	HCl
2	Me	Me	H	H	HBr
3	Me	Me	H	H	HCl + HBr
4	Me	Me	H	H	H ₂ SO ₄ + HBr
5	Me	Me	H	H	Ácido fosfórico + HBr
6	Me	Me	H	H	Ácido metanosulfónico + HBr
7	Me	Me	H	H	ácido p-toluenosulfónico + HBr
8	Me	H	Me	H	HCl
9	Bu	H	H	H	HBr
10	Pr	H	Et	H	HBr
11	iPr	H	Me	H	HBr
12	Me	H	iPr	H	HBr
13	Me	Me	Me	Me	HBr
14	Me	Pr	H	H	HBr
15	cHex	H	H	H	HBr
16	H	-(CH ₂) ₃ -		H	HBr
17	Me	-(CH ₂) ₄ -		H	HCl
18	-(CH ₂) ₄ -		H	H	HBr
19	H	H	H	H	HCl

Ahora, se describirá el método para producir el compuesto de la presente invención en detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no está restringida en modo alguno a tales ejemplos.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

En 500 ml de etanol, se añadieron 63,0 g (0,75 moles) de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente. Mientras se soplaron 84,2 g (1,50 moles) de gas isobuteno en su interior, transcurridas 0,5 horas, la temperatura se elevó a 70°C, y a continuación, se añadieron gota a gota gradualmente a la solución de

reacción 131,3 g (0,5 moles) de una solución en éter isopropílico al 40% de la oxima de dicloroformo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 8 horas. La solución de reacción se dejó enfriar como máximo a 25°C, y se separó mediante filtración un sólido inorgánico, seguido por destilación a presión reducida a 62°C/1,1 kPa, para obtener 32,3 g (rendimiento: 51%) de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol en forma de un líquido transparente incoloro.

RMN H¹- (300 MHz, MeOH-d₄): δ = 2,88 (s, 2H), 1,41 (s, 3H) ppm

CG-EM (IE): m/z = 133 (M⁺), 118 (base)

Punto de ebullición: 50°C/0,7 kPa

Medición DSC (valor calorífico: 1718 mJ/mg, temperatura de comienzo de generación de calor: 170°C)

Ejemplo de Referencia 2: Preparación de 3-bromo-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

Se suspendieron 84,0 g (2,1 mol) de hidróxido de sodio al 99% en forma de cuentas, en 350 ml de éter isopropílico y se enfrió a una temperatura de a lo sumo 5°C. Agitando y enfriando con hielo, comenzó el soplado de 2-metilpropeno a una velocidad tal que se pudiera completar el soplado de 78,6 g (1,4 moles) en aproximadamente tres horas. Una hora más tarde, después de confirmar que se habían soplado 26,2 g (0,47 moles; 1/3 de la cantidad designada) de 2-metilpropeno, mientras se introducía continuamente 2-metilpropeno a la misma velocidad, se añadieron gota a gota 464,0 g (concentración: 30,6%) de una solución de éter isopropílico de la oxima de dibromoformo a lo largo de un período de 3 horas agitando y enfriando a una temperatura de a lo sumo 5°C. Después de la finalización de la adición gota a gota, se llevó a cabo el envejecimiento a la misma temperatura durante dos horas. A la solución de reacción, se le añadieron 350 ml de agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después de lo cual la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con 140 ml de agua y una vez con 70 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación, y el aceite de color amarillo obtenido se destiló adicionalmente para obtener 84,7 g (pureza: 99,0%, rendimiento: 68%) de 3-bromo-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol en forma de un líquido transparente.

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,95 (s, 2H), 1,44 (s, 3H) ppm

CG-EM (IE): m/z = 178 (M⁺), 162 (base)

Punto de ebullición: 40°C/0,3 kPa

Medición DSC (valor calorífico: 1879 mJ/mg, temperatura de comienzo de la generación de calor: 165°C)

Ejemplo 1: Preparación de Hidrocloruro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina

A una solución de 16,8 g (0,2 moles) de tiourea en 100 ml (0,5 L/mol) de etanol, se le añadieron 4,17 g (0,04 moles) de ácido clorhídrico al 35%, y agitando a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 26,7 g (0,2 moles) de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol a lo largo de un período de una hora, seguido de agitación a 30°C durante 3 horas. A continuación, a la solución de reacción, se le añadieron 100 ml de tolueno, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida, mediante lo cual precipitaron 58,3 g de cristales de color blanco. A los cristales brutos obtenidos, se les añadieron 300 ml de alcohol isopropílico, seguido de calentamiento hasta que se disolvieron los cristales, y después la solución se enfrió gradualmente para obtener 38,5 g (rendimiento: 92,0%) del compuesto anteriormente identificado en forma de cristales de color blanco.

IR (KBr, cm⁻¹) 3.000-3.300 (amina), 1664 (N=C),

Medición DSC (valor calorífico: 1204 mJ/mg, temperatura de comienzo de generación de calor: 143°C)

Utilizando el hidrocloruro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina obtenido aquí, como una muestra patrón, el rendimiento de la reacción, en lo sucesivo, fue calculado por medio de un método de patrón externo de cromatografía líquida de alto rendimiento.

Ejemplo 2: Preparación de hidrobromuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina

A una solución de 22,8 g (0,3 moles) de tiourea en 100 ml (0,5 l/mol) de acetonitrilo, se le añadieron 48,6 g (0,3 moles) de ácido bromhídrico al 50%, y agitando a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota a lo largo de un período de una hora 35,6 g (0,2 moles) de 3-bromo-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol, seguido de agitación a 30°C durante 5 horas. Los cristales precipitados se sometieron a filtración por succión para obtener 81,1 g (rendimiento: 95,0%, pureza: 90%) del compuesto anteriormente identificado en forma de cristales de color blanco. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de n-hexano/alcohol isopropílico (10/1) para obtener 61,4 g (rendimiento: 80,0%, pureza: 99%) del compuesto anteriormente identificado con alta pureza.

IR (KBr, cm⁻¹) 3.000-3.300 (amina), 1664 (N=C),

Medición DSC (valor calorífico: 821 mJ/mg, temperatura de comienzo de generación de calor: 152°C)

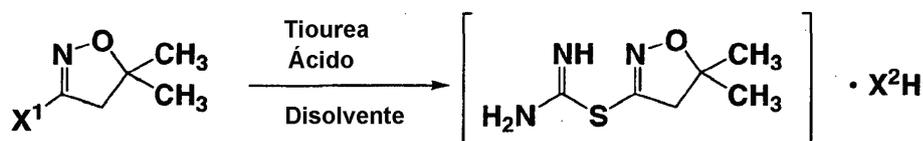
Utilizando el hidrobromuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina obtenido aquí, como una muestra patrón, el rendimiento de la reacción, en lo sucesivo, fue calculado por medio de un método de patrón externo de cromatografía líquida de alto rendimiento.

Ejemplo 3: Preparación de solución acuosa de hidrocloreto de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamida

5 A una solución de 22,8 g (0,3 moles) de tiourea en 100 ml (0,5 l/mol) de acetonitrilo, se le añadieron 48,6 g (0,3 moles) de ácido bromhídrico 50%, y agitando a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota durante un período de una hora 200,0 g (0,2 moles, concentración: 17,8%) de una solución en éter isopropílico de 3-bromo-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol, seguido de agitación a 30°C durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 100 ml (0,5 l/mol) de agua, y se separaron 305 g de una capa acuosa. La capa acuosa obtenida se analizó por el método del patrón externo de cromatografía líquida de alto rendimiento basándose en la muestra patrón obtenida en el Ejemplo 2, por medio de lo cual en esta capa acuosa, el compuesto identificado anteriormente estaba contenido a una concentración de 15,0%, y el rendimiento fue de 90%.

Ejemplos 4 a 17

15 Utilizando el compuesto de 3-halógeno-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol representado por la siguiente fórmula como la materia prima, las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 en varias combinaciones de disolvente y de ácido, y los rendimientos se calcularon por el método del patrón externo de cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados se muestran en la Tabla 2.



En las fórmulas anteriores, X¹ y X² se definen como antes.

Tabla 2

	X	Disolvente (cantidad: l/mol)	Ácido (cantidad)	Tiourea (equivalentes)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
Ej. 4	Cl	Etanol (1)	HCl al 35% (0,2 equivalentes)	1,1	9	90
Ej. 5	Cl	Etanol (1)	HCl al 35% (1,2 equivalentes)	1,1	5	92
Ej. 6	Cl	Isopropanol (1)	HCl al 35% (1,2 equivalentes)	1,5	1	94
Ej. 7	Br	Agua (1)	HBr al 48% (1,2 equivalentes)	1,1	5	63
Ej. 8	Br	IPE* ¹ + Metanol (0,5)	HBr al 48% (1,2 equivalentes)	1,1	1	81
Ej. 9	Br	IPE (1) + etanol (0,5)	HBr al 48% (1,2 equivalentes)	1,1	1	86
Ej. 10	Br	IPE (1) + IPA* ²	HBr al 48% (0,2 equivalentes)	1,1	10	85
Ej. 11	Br	IPE (1) + IPA (0,5)	HBr al 48% (1,2 equivalentes)	1,1	5	85
Ej. 12	Br	IPE (1) + IPA (0,5)	HBr al 48% (1,2 equivalentes)	2,2	1	91
Ej. 13	Br	IPE (1) + acetona (0,5)	HBr al 48% (1,2 equivalentes)	1,1	1	89
Ej. 14	Br	IPE (1) + acetonitrilo (0,5)	HCl al 35% (1,2 equivalentes)	1,5	3	96
Ej. 15	Br	IPE (1) + acetonitrilo (0,5)	H ₂ SO ₄ al 99% (1,2 equivalentes)	1,5	3	90
Ej. 16	Br	IPE (1) + acetonitrilo (0,5)	Ácido metanosulfónico (1,2 equivalentes)	1,5	3	88
Ej. 17	Br	MIBK* ³	HCl al 35% (1,0 equivalentes)	1,1	5	92

* 1: "IPE" representa éter isopropílico.
 * 2: "IPA" representa alcohol isopropílico.
 * 3: "MIBK" representa metil isobutil cetona.

Ejemplo comparativo: Preparación de hidrocloreto de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamida

5 A una solución de 16,8 g (0,2 moles) de tiourea en 100 ml (0,5 l/mol) de etanol, se le añadieron gota a gota a lo largo de un período de una hora 26,7 g (0,2 moles) de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol agitando a temperatura ambiente, seguido de agitación a 30°C durante 10 horas. La solución de reacción se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, por medio de lo cual se encontró que el compuesto identificado anteriormente se había obtenido en una cantidad de sólo 10% en el valor de área total.

10 Ejemplo de Referencia 3: Preparación de sal de sodio de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiol

15 En 15 ml de etanol, se añadieron 3,3 g (0,0156 moles) de hidrocloreto de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamida y 0,6 g (0,0153 moles) de hidróxido de sodio al 99% enfriando con un baño de agua, seguido de agitación durante 3 horas. Después de destilar el etanol a presión reducida, la sustancia viscosa obtenida se lavó dos veces con 10 ml de éter dietílico y dos veces con 10 ml de acetonitrilo para obtener 2,3 g de cristales pulverulentos de color blanco.
IR (KBr, cm^{-1}) 1664 (N=C)

Ejemplo de Referencia 4: Preparación de 3-metil-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoxazol

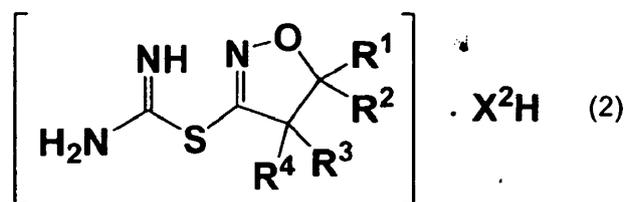
20 Se añadió 1 ml de yoduro de metilo a 2,0 g de la sal de sodio de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3, seguido de agitación durante 0,5 horas. La solución obtenida se destiló a presión reducida para obtener 2 g del compuesto anteriormente identificado.
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,79 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,42 (s, 3H) ppm
CG-EM (IE): m/z = 145 (M^+).
25 Punto de ebullición: 103-110°C/2,7 kPa
Medición DSC (valor calorífico: 849 mJ/mg, temperatura de comienzo de generación de calor: 241°C)

Aplicabilidad industrial

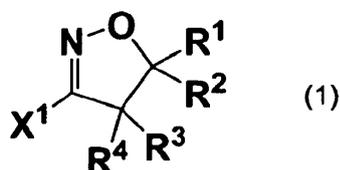
30 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento industrial para la producción de un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamida. De acuerdo con el método de la presente invención, es posible producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamida de fórmula (2) por un método de operación sencillo en condiciones suaves y con buen rendimiento a partir de un compuesto de 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1). Mediante los efectos de un ácido, la reacción se puede completar en un breve período de tiempo con
35 un buen rendimiento, y por lo tanto el método es muy útil como método de producción industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2):



en donde cada uno de R^1 y R^2 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo, cada uno de R^3 y R^4 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, con la condición de que R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y X^2 es un halógeno o un residuo aniónico derivado de un ácido, que comprende hacer reaccionar un compuesto 3-halógeno-4,5-dihidroisoxazol de fórmula (1):



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como antes, y X^1 es un halógeno, con tiourea en presencia de un ácido, siempre que en el caso de un compuesto en donde R^1 y R^2 representan un grupo metilo, R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno y X^2 es un átomo de cloro, el proceso comprenda además la etapa de convertir la sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina obtenida en una sal de metal alcalino del compuesto de 4,5-dihidroisoxazolidino-3-tiol mediante hidrólisis alcalina.

2. El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido es un ácido inorgánico.

3. El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o una mezcla de los mismos.

4. El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de cloro.

5. El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo metilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de cloro.

6. El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de bromo.

7. El método para producir un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un grupo metilo, cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y X^1 es un átomo de bromo.

8. Un compuesto de sal de (4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiocarboxamidina de fórmula (2):

