



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0607781-1

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0607781-1

(22) Data do Depósito : 05/04/2006

(43) Data da Publicação do Pedido : 19/10/2006

(51) Classificação Internacional : C07D 277/28; A61K 31/427

(30) Prioridade Unionista : 07/04/2005 JP 2005-110702

(54) Título : PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO DE AMINOMETIL TIAZOL

(73) Titular : Sumitomo Chemical Company, Limited, Sociedade Japonesa. Endereço: 27-1 Shinkawa 2-Chome, Chuo-ku, Tokyo - 104-8260, Japão (JP).

(72) Inventor : Naoyuki Takano. Endereço: 2-1-335, Kuwata-Cho, Ibaraki-Shi, Osaka 567-0841, Japão. Cidadania: Japonesa.; Shinzo Seko. Endereço: 4-10-6, Higashitoyonaka-Cho, Toyonaka-Shi, Osaka 560-0003, Japão.; KAZUYUKI TANAKA. Endereço: 237-510, Koikebaru, Oita-Shi, Oita 870-0147, Japão. Cidadania: Japonesa.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 05/04/2006, observadas as condições legais.

Expedida em : 21 de Janeiro de 2014.

Assinado digitalmente por
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes Substituta

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

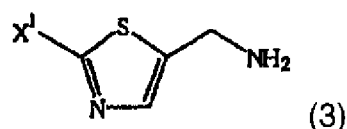
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO DE AMINOMETIL TIAZOL**".

Campo Técnico

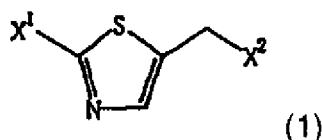
A presente invenção refere-se a um processo para a produção
5 de um composto de tiazol.

Antecedente da Técnica

Um composto de tiazol representado pela fórmula (3):



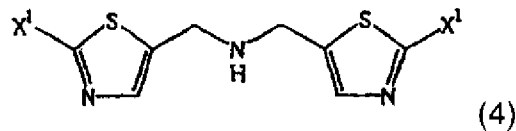
em que X1 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, um representante do qual é 2-cloro-5-(aminometil)tiazol, é um
10 composto útil como um intermediário para medicina e agroquímica (vide, por exemplo, JP 7-14916 B). Para produzi-lo, vários processos são conhecidos. Por exemplo, há (a) um processo no qual um composto representado pela fórmula (1):



em que X1 é tal como definido acima, e X2 representa um átomo de halogênio, é reagido com hexametilenotetramina, seguido por hidrólise
15 (vide, por exemplo JP 4-234864 A e JP 4-21674 A), (b) um processo no qual um composto representado pela fórmula (1) acima referida é reagido com ftalimida de potássio, seguido por degradação de hidrazina (vide, por exemplo JP 4-234864 A), (c) um processo no qual um composto representado pela fórmula (1) acima referida é reagido com formamida, seguido por hidrólise
20 (vide, por exemplo, JP 5-286936 A), e (d) um processo no qual um composto representado pela fórmula (1) acima referida é reagido com amônia (vide, por exemplo, JP 4-234864 A e JP 2000-143648 A).

Em todos os processos (a) a (c) acima mencionados, as produções do composto de tiazol objeto representado pela fórmula (3) são baixas,
25 e esses processos são insatisfatórios do ponto de vista industrial. Embora o

processo (d) seja vantajoso sobre os processos (a) a (c) pelo fato de que amônia mais econômica é empregada, melhora adicional tem sido exigida porque uma quantidade considerável de um composto representado pela fórmula (4):



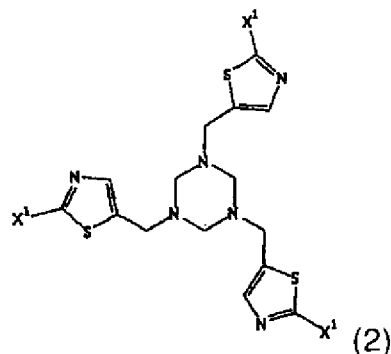
5 em que X1 é tal como definido acima, é formada como um sub-produto mesmo quando amônia é empregada na quantidade de 20 mmols ou mais por mol do composto representado pela fórmula (1) acima referida, e uma produção do composto de tiazol objeto representado pela fórmula (3) por conseguinte é baixa.

10 Descrição da Invenção

Sob as circunstâncias anteriores, os presentes inventores estudaram intensivamente para desenvolver um processo industrialmente vantajoso para produção de um composto de tiazol representado pela fórmula (3) empregando-se amônia econômica com supressão da formação de um

15 composto representado pela fórmula (4) como um subproduto. Como resultado, os presentes inventores descobriram que o composto de tiazol objeto representado pela fórmula (3) pode ser produzido com supressão da formação do composto representado pela fórmula (4) como um subproduto por reação de um composto representado pela fórmula (1), amônia, e formaldeído

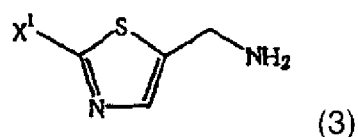
20 do que também é econômico e está facilmente disponível para obter-se um composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2):



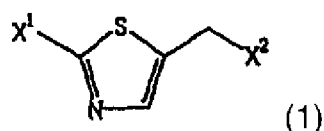
em que X1 é tal como definido acima, seguido por reação do

composto resultante representado pela fórmula (2) com hidroxilamina sob condições acídicas. Desse modo, a presente invenção foi concluída.

Isto é, a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto de tiazol representado pela fórmula (3):

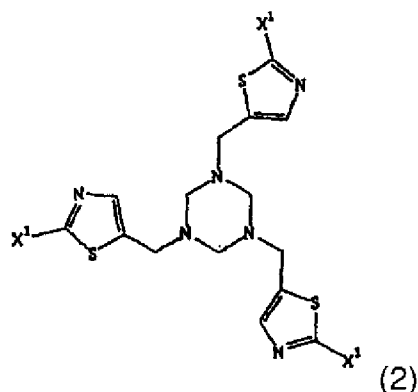


5 em que X1 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, que compreende as etapas de reação de um composto representado pela fórmula (1):



em que X1 é tal como definido acima, e X2 representa um átomo de halogênio, com amônia e formaldeído para se obter um composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2):

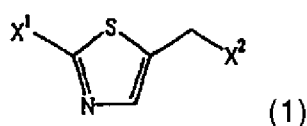
10



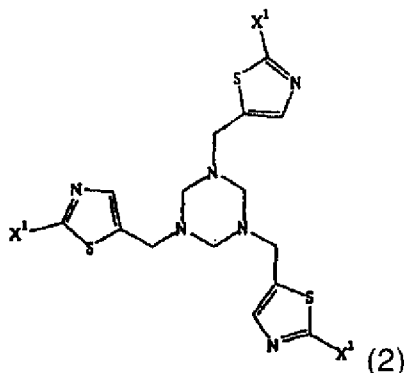
em que X1 é tal como definido acima, e, em seguida, reação do composto de hexaidrotriazina resultante representado pela fórmula (2) com hidroxilamina sob condições acídicas, e similares.

Melhor Modo para Executar a Invenção

15 Primeiramente, a etapa para reação de um composto representado pela fórmula (1):



em que X1 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e X2 representa um átomo de halogênio (daqui em diante, abreviado como o composto (1)), com amônia e formaldeído para se obter um composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2):



5 em que X1 é tal como definido acima (daqui em diante, abreviado como o composto de hexaidrotriazina (2)) será explicada.

Na fórmula do composto (1), X1 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e X2 representa um átomo de halogênio. Exemplos do átomo de halogênio incluem um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, etc.

Exemplos do composto (1) incluem 5-(clorometil)tiazol, 2-cloro-5-(clorometil)tiazol, 2-cloro-5-(bromometil)tiazol, 2-bromo-5-(bromometil)tiazol, 2-cloro-5-(iodometil)tiazol, 2-bromo-5-(iodometil)tiazol, 2-iodo-5-(iodometil)tiazol, etc.

15 O composto (1) pode ser produzido de acordo com um processo conhecido como descrito, por exemplo, em JP 4-234864 A.

O composto (1) pode estar na forma de um composto livre ou um sal de adição de ácido. Exemplos do ácido para o sal de adição de ácido incluem ácidos inorgânicos tais como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido perclórico, etc., e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, etc.

20 Como amônia, um gás de amônia ou amônia líquida podem ser empregados. Alternativamente, amônia aquosa pode ser empregada. Além disso, uma solução de amônia dissolvida em um solvente orgânico que pode

dissolver amônia, tal como metanol pode ser empregada. De um ponto de vista de fácil manipulação e produção, de preferência, uma solução de amônia em um solvente orgânico é empregada.

A quantidade de amônia que pode ser empregada normalmente é 1 a 30 mmols, de preferência 2 a 15 mmols, mais preferivelmente 2 a 10 mmols por mol do composto (1). Quando o sal de adição de ácido é empregado como o composto (1), a quantidade de amônia que pode ser empregada pode ser determinada levando-se em conta o ácido no sal de adição de ácido.

Como formaldeído, pode ser empregado um gás de formaldeído. Entretanto, de um ponto de vista de manipulação, é preferível empregar paraformaldeído ou formalina, mais preferivelmente, paraformaldeído. A quantidade de formaldeído que pode ser empregada normalmente é 1 a 10 mmols, de preferência 1 a 8 mmols, mais preferivelmente 1 a 5 mmols por mol do composto (1). Além disso, de preferência, a quantidade de amônia que pode ser empregada relativa ao composto (1) é maior do que aquela de formaldeído.

A temperatura de reação normalmente é na faixa de 15 a 100°C, de preferência 20 a 90°C, e a reação normalmente é executada sob condições de pressão atmosférica ou sob condições pressurizadas de 0,5 MPa (pressão manométrica) ou inferiores.

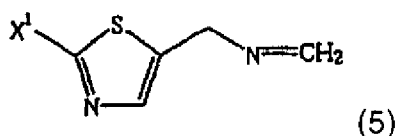
A reação pode ser executada sem um solvente, mas é de preferência executada em um solvente que é inerte para a reação. Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etc., solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, xileno, etc., solventes de hidrocarboneto halogenado tais como clorobenzeno, diclorobenzeno, etc., solventes de hidrocarboneto alifático tais como hexano, heptano, cicloexano, etc., solventes de éter tais como éter de dietila, tetraidrofurano, dioxano, etc., solventes polares apróticos tais como acetonitrila, propionitrila, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, etc., água, e similares. Estes solventes podem ser empregados sozinhos ou em combinação destes. Um solvente de álcool ou água é preferível, e um solvente de álcool

é mais preferível. A quantidade do solvente a ser empregada normalmente é 1 a 10 partes em peso para 1 parte em peso do composto (1).

A reação é executada misturando e pondo em contato com o composto (1), amônia e formaldeído, e a ordem de mistura deles não é especificamente limitada. Por exemplo, o composto (1), amônia e formaldeído podem ser misturados, e reagidos a uma temperatura predeterminada, ou o composto (1) e formaldeído são misturados com antecedência, e a amônia pode ser adicionada a estes para os reagir. Alternativamente, amônia e formaldeído são misturados com antecedência, e o composto (1) pode ser adicionado a estes para os reagir. Alternativamente, o composto (1) e amônia podem ser simultaneamente adicionados à formaldeído para os reagir, ou o composto (1) e formaldeído podem ser simultaneamente adicionados à amônia para os reagir.

Se necessário, a reação pode ser executada na presença de um sal de amônio quaternário tal como cloreto de trietilbenzilamônio, cloreto de tri-n-octilmetilamônio, cloreto de trimetildecilamônio, brometo de tetrametilamônio, brometo de tetra-n-butilamônio, etc., ou um catalisador de transferência de fase tal como éter coroa, etc.

Por esta reação, parece que um composto de metilenoimina representado pela seguinte fórmula (5):



em que X1 é tal como definido acima, que é um intermediário instável seria formado uma vez, seguido por trimerização do composto de metilenoimina representado pela fórmula (5) para produzir o composto de hexaidrotriazina (2).

Após o término da reação, a mistura de reação contendo o composto de hexaidrotriazina (2) é obtida, e o composto de hexaidrotriazina (2) pode ser isolado, por exemplo, submetendo-se a mistura de reação ao tratamento de concentração. Alternativamente, por resfriamento da mistura de reação no estado em que se encontra ou depois de submetida ao trata-

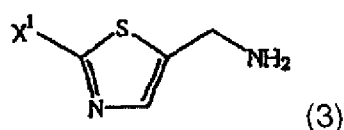
mento de concentração parcial, o composto de hexaidrotriazina (2) pode ser isolado como cristais. Alternativamente, o composto de hexaidrotriazina (2) pode ser isolado por adição de água e um solvente orgânico hidrofóbico à mistura de reação no estado em que se encontra ou depois de submetida ao tratamento de concentração para realizar a extração, e concentração da camada orgânica resultante. Alternativamente, o composto de hexaidrotriazina (2) pode ser isolado como um sal de adição de ácido tal como cloridrato, sulfato, etc.

Exemplos do solvente orgânico hidrofóbico incluem solventes de hidrocarboneto halogenado tais como clorobenzeno, diclorobenzeno, etc., solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de butila, etc., solventes de cetona tais como metil etil cetona, metil isobutil cetona, etc., solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, xileno, etc., e similares. Estes solventes podem ser empregados sozinhos ou em combinações destes. A quantidade do solvente a ser empregada não é especificamente limitada.

Alternativamente, a mistura de reação ou a camada orgânica contendo o composto de hexaidrotriazina (2) pode ser empregada na etapa subsequente para produção do composto de tiazol da fórmula (3) descrita daqui em diante sem isolamento do composto de hexaidrotriazina (2) da mistura de reação.

Exemplos do composto de hexaidrotriazina (2) desse modo obtido incluem 1,3,5-tris((tiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 1,3,5-tris((2-bromotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, etc.

Em seguida, a etapa para reação do composto de hexaidrotriazina (2) resultante com hidroxilamina sob condições acídicas para produzir um composto de tiazol representado pela fórmula (3):



em que X1 é tal como definido acima (daqui em diante, abreviado como composto de tiazol (3)) será explicada.

Esta etapa é para reagir o composto de hexaidrotriazina (2) com hidroxilamina sob condições ácidas para produzir o composto de tiazol (3), e é normalmente realizada pondo em contato com e misturando o composto de hexaidrotriazina (2) e hidroxilamina sob condições ácidas.

5 Tal como hidroxilamina, seu composto livre pode ser empregado, ou um sal de adição de ácido tal como cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), e sulfato de hidroxilamina ($(\text{NH}_2\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$) pode ser empregado. Tal como hidroxilamina, hidroxilamina comercialmente disponível é normalmente empregada. Além disso, tal hidroxilamina pode ser empregada
10 no estado em que ela se encontra, ou pode ser empregada como uma solução tal como uma solução aquosa.

A quantidade de tal hidroxilamina a ser empregada é normalmente 1 a 30 mmols, de preferência 1 a 15 mmols, mais preferivelmente 1 a 10 mmols por mol do composto de hexaidrotriazina (2).

15 O composto de hexaidrotriazina (2) e hidroxilamina são postos em contato com e misturados sob condições ácidas normalmente em uma solução aquosa ou em um solvente misto de água e um solvente orgânico. A quantidade de água ou um solvente misto de água e um solvente orgânico a ser empregada é normalmente é 0,5 a 20 partes em peso para 1 parte em
20 peso do composto de hexaidrotriazina (2). Quando uma mistura de água e um solvente orgânico é empregada, a relação da mistura de água e o solvente orgânico não é especificamente limitada. Exemplos do solvente orgânico incluem solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, xileno, etc., solventes de hidrocarboneto halogenado tais como clorobenzeno,
25 diclorobenzeno, etc., solventes de éter tais como éter de dietila, éter de diisopropila, éter de terc-butila metila, tetraidrofurano, etc., solventes de álcool tais como metanol, etanol, isopropanol, etc., e similares.

Exemplos do ácido a ser empregado, quando hidroxilamina é reagida sob condições ácidas, incluem ácidos minerais tais como ácido
30 clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., e ácidos carboxílicos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido cítrico, etc. Um ácido mineral é preferível, e ácido clorídrico ou ácido sulfúrico é mais preferível. A

quantidade do ácido a ser empregada não é especificamente limitada até o ponto em que hidroxilamina e o composto de hexaidrotriazina (2) possam ser postos em contato e misturadas sob condições acídicas.

Hidroxilamina pode ser adicionada ao composto de hexaidrotriazina (2), ou o composto de hexaidrotriazina (2) pode ser adicionado à hidroxilamina. A temperatura em que hidroxilamina é reagida está normalmente na faixa de 0 a 100°C, de preferência 0 a 50°C.

Depois que hidroxilamina é reagida com o composto de hexaidrotriazina (2) sob condições acídicas e, se necessário, a mistura de reação é mantida durante tempo predeterminado, uma solução de um sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) pode ser obtida, e em seguida o sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) pode ser isolado pela, por exemplo, concentração da solução.

Quando hidroxilamina é reagida com o composto de hexaidrotriazina (2) sob condições acídicas, formaldoxima como um produto da reação de hidroxilamina e formaldeído ou um trímero é formado destes junto com um sal de adição de ácido do composto de tiazol (3). Então, é preferível que, por exemplo, a solução acima mencionada contendo um sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) é extraído por adição de uma base e, se necessário, um solvente orgânico hidrofóbico sob condições básicas para separar em uma camada orgânica contendo o composto de tiazol (3), e uma camada aquosa contendo formaldoxima ou um trímero destes. Por concentração da camada orgânica resultante, o composto de tiazol (3) tendo uma pureza mais elevada pode ser isolado. O composto de tiazol isolado (3) pode ser convertido em um sal de adição de ácido tal como cloridrato, por reação com um ácido tal como ácido clorídrico. Exemplos da base incluem hidróxido de metal de álcali tais como hidróxido de sódio, etc., e a base é normalmente empregada em uma tal quantidade que o pH da camada aquosa no tratamento de extração acima está na faixa de 8 a 14, de preferência 10 a 14.

Exemplos do solvente orgânico hidrofóbico incluem solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, xileno, etc., solventes de hidrocarboneto halogenado tais como clorobenzeno, diclorobenzeno, etc., solven-

tes de éster tais como acetato de etila e acetato de butila, e solventes de cetona tais como cetona de metiletil, metil isobutil cetona, etc., e similares. Estes solventes podem ser empregados sozinhos ou em combinação destes. A quantidade do solvente a ser empregada não é especificamente limitada.

Além disso, uma solução aquosa contendo um sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) é obtida misturando-se a camada orgânica contendo o composto de tiazol (3) obtida pelo tratamento de extração acima, com uma solução aquosa de um ácido, seguido por separação da mistura em camadas. O sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) pode ser isolado por concentração da solução aquosa contendo um sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) no estado em que se encontra ou por concentração parcial da solução aquosa. Alternativamente, um solvente insuficiente que dificilmente dissolve o sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) pode ser adicionado à solução aquosa contendo o sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) para precipitar cristais do sal de adição ácido do composto de tiazol (3). Exemplos da solução aquosa de um ácido incluem uma solução aquosa de ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido metanossulfônico, etc. A solução aquosa é empregada em uma tal quantidade que o pH da solução aquosa na extração esteja em uma faixa de normalmente 2,5 a 5,5, de preferência 3 a 5. Incidentalmente, quando a solução aquosa resultante contendo o sal de adição de ácido do composto de tiazol (3) é colorida, a solução aquosa pode ser submetida a descoloração, por exemplo, por adição de um agente de descoloração tal como carbono ativo para a solução aquosa.

Exemplos de composto tiazol (3) desse modo obtido incluem 5-(aminometil)tiazol, 2-cloro-5-(aminometil)tiazol, 2-bromo-5-(aminometil)tiazol, etc.

Exemplos

Os Exemplos seguintes também explicarão a presente invenção em mais detalhes, mas não será interpretado para limitar o escopo ou a presente invenção. Todas as porcentagens e partes estão em peso, a menos

que de outra forma estabelecido. Para análise, o método de cromatografia líquida (LC) de alto desempenho foi empregado.

Exemplo 1

Uma autoclave inoxidável foi carregada com 3,69 partes (conteúdo: 92%) de paraformaldeído, 21,8 partes de uma solução de amônia/ metanol a 12,8%, 1,4 partes de metanol, e 6,96 partes (conteúdo: 97,6%) de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol, e a mistura foi reagida com agitação a uma temperatura interna de 40°C durante 3 horas, em seguida a 50°C durante 3 horas, e também a 70°C durante 1 hora. A mistura de reação resultante contendo 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexaidrotriazina foi resfriada para a temperatura interna de 50°C, e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo concentrado resultante foram adicionadas 24,4 partes de água, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo concentrado resultante foram adicionadas 28,4 partes de tolueno para executar extração à temperatura interna de 70°C, desse modo obtendo-se 36,5 partes de uma camada de tolueno contendo 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexaidrotriazina, e uma camada aquosa. À camada de tolueno foram adicionadas 10,4 partes de água, e 13,9 partes de uma solução aquosa de sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 23,8%) foram adicionadas também durante 2,5 horas. À mistura foram adicionadas 4,2 partes de ácido clorídrico a 35% durante 2 horas enquanto a temperatura interna é mantida na faixa de 20 a 30°C. A mistura foi mantida na mesma temperatura durante 30 minutos com agitação, e submetida à tratamento de degradação. À mistura foram adicionadas 20,9 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 27% para ajustar o pH para 13,6, e a mistura resultante foi separada em camadas para obter-se uma camada orgânica e uma camada aquosa. A camada aquosa foi extraída três vezes com tolueno, e as camadas de tolueno resultantes foram combinadas com a camada orgânica anteriormente obtida. Depois de lavar a camada orgânica combinada com 2,3 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 14%, 9,1 partes de água foram adicionadas a esta, e 3,6 partes de ácido clorídrico a 35% em peso foram também adicionadas a esta para ajustar o pH para 4,6. As camadas foram separadas, e 18,1 partes da

camada aquosa resultante foram concentradas sob condição de pressão reduzida para obter-se 14,7 partes do resíduo concentrado. Ao resíduo concentrado foi adicionado água para obter-se 15,7 partes (conteúdo: 41,8%) de uma solução aquosa contendo cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol.

- 5 Uma produção de cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 87,6% (em termos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol), e uma produção de bis{(2-clorotiazol-5-il)metil}amina foi 0,1% (em termos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol).

Exemplo de Referência 1

- 10 Uma autoclave de vidro foi carregada com 29,3 partes de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol (conteúdo: 95,7%), 15,8 partes de paraformaldeído (conteúdo: 95%) e 87,3 partes de uma solução de amônia/ metanol a 13%, e a mistura foi reagida por agitação a uma temperatura interna de 70°C durante 3 horas. Um valor de máximo de uma pressão interna (pressão manométrica) durante a reação foi 0,08 MPa. Após o término da reação, a mistura de
15 reação contendo

2-cloro-5-(metilidenoaminometil)tiazol foi resfriada para a temperatura interna de 5°C, e o sólido precipitado foi coletado através de filtragem. O sólido coletado foi secado sob pressão reduzida para obter-se 21,9 partes de 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexaidrotriazina.

- 20 EM (FD): m/z 480 a pico monoisotrópico (padrão isótopo C1x3)
1H-RMN (CDCl₃, 270 MHz, δ/ppm)
3,50 (brs, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,33 (s, 1H)
13C-RMN (CDCl₃, 68 MHz, δ/ppm)
48,85, 72,34, 138,73, 139,29, 151,71.

25 Exemplo 2

- A um frasco foram adicionadas 5 partes de 1,3,5-tris{(2-clorotiazol-5-il)metil}-1,3,5-hexaidrotriazina, 15 partes de tolueno e 3,2 partes de ácido clorídrico a 35%, e a mistura foi retida em uma temperatura interna de 60°C durante 30 minutos com agitação. A mistura foi resfriada à temperatura interna de 35°C, e 18,3 partes de uma solução aquosa de sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 14%) foram adicionadas. À mistura foram
30 adicionados 13,2 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a

27% para ajustar o pH para 12,2, e as camadas foram separadas para obter a camada de tolueno contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol e uma camada aquosa. A camada aquosa resultante foi extraída duas vezes com 15 partes de tolueno, e as camadas de tolueno resultantes foram combinadas com a
5 camada de tolueno obtida anteriormente contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol para obter 49,4 partes (conteúdo: 8,5%) de uma solução de tolueno contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Uma produção de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 95,1% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

10 Exemplo 3

A um frasco foram adicionadas 28 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 126 partes de tolueno, 30,2 partes de água e 18,1 partes de ácido clorídrico a 35%, e a mistura foi retida em uma temperatura interna de 25°C durante 30 minutos com agitação. À mistura foram adicionadas 59,2 partes de uma solução aquosa de sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 24%), e a mistura foi retida na temperatura interna de 25°C durante 30 minutos com agitação. À mistura foram adicionadas 84 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 27% para ajustar o pH para 13 ou mais elevado, e as camadas foram separadas para obter
15 uma camada orgânica contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol, e uma camada aquosa. A camada aquosa resultante foi extraída três vezes com tolueno, e as camadas de tolueno resultantes foram combinadas com a camada orgânica anteriormente obtida contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Depois que a camada orgânica combinada foi lavada com 11,6 partes de uma solução
20 de hidróxido de sódio aquosa a 14%, 41,9 partes de água foram adicionadas também, e 17,9 partes de ácido clorídrico a 35% também foram adicionadas para ajustar o pH para 4,6. Em seguida, as camadas foram separadas para obter uma camada aquosa contendo cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Depois que a camada aquosa foi concentrada, 0,3 parte de carbono ativo foi adicionada para realizar descoloração. Depois que o carbono ativo foi filtrado, água foi adicionada para obter 84,2 partes (conteúdo: 36,2%) de uma solução aquosa contendo cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol.
25
30

Uma produção de cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 94,9% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

Exemplo 4

De acordo com a mesma maneira como aquela do Exemplo 3
5 exceto que 17,1 partes de ácido sulfúrico a 50% foram empregadas em vez de 18,1 partes de ácido clorídrico a 35% no Exemplo 3, 85,3 partes (conteúdo: 35,7%) de uma solução aquosa contendo cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foram obtidas. Uma produção de cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 94,4% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-
10 1,3,5-hexaidrotriazina).

Exemplo 5

A um frasco foram adicionadas 28 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 126 partes de tolueno, 30,2 partes de água, e 59,2 partes de uma solução aquosa de sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 24%), e 18,1 partes de ácido clorídrico a 35% foram
15 adicionados em gotas a este enquanto uma temperatura interna de 20 a 30°C foi mantida. Em seguida, a mistura foi mantida à temperatura interna de 25°C durante 30 minutos com agitação. Em seguida, 85 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 27% foram adicionadas a esta para
20 ajustar o pH para 13 ou mais elevado, e as camadas foram separadas para obter-se uma camada orgânica contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol e uma camada aquosa. A camada aquosa foi extraída três vezes com tolueno, e a camada de tolueno resultante foi combinada com a camada orgânica obtida previamente. A camada orgânica combinada foi lavada com 11,5 partes de
25 uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 14%. Em seguida, 41,8 partes de água, foram adicionadas e 17,8 partes de ácido clorídrico a 35% foram também adicionadas para ajustar o pH para 4,7. As camadas foram separadas, a camada aquosa resultante foi concentrada, e 0,3 parte de carbono ativo foi adicionada para realizar descoloração. Depois o carbono ativo foi
30 filtrado, água foi adicionada para obter-se 84,8 partes (conteúdo: 36,9%) de uma solução aquosa contendo cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Uma produção de cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 96,8% (em

termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

Exemplo 6

De acordo com a mesma maneira como aquela do Exemplo 5 exceto que 17,1 partes de ácido sulfúrico a 50% foram empregadas em vez de 18,1 partes de ácido clorídrico a 35% no Exemplo 5, 85,1 partes (conteúdo: 36,1%) de uma solução aquosa contendo cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foram obtidas. Uma produção de cloridrato de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 95,2% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

10 Exemplo 7

À um frasco foram adicionadas 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 15 partes de tolueno, 15 partes de água e 3,3 partes de ácido clorídrico a 35%, e a mistura foi mantida a uma temperatura interna de 60°C durante 30 minutos com agitação. Depois que a mistura foi resfriada para a temperatura interna de 25°C, 2,3 partes (conteúdo: 97%) de cloridrato de hidroxilamina foram adicionadas. À mistura foram adicionadas 11,6 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 27% que foram adicionadas para ajustar o pH para 12,3, e as camadas foram separadas para obter-se 18,3 partes (conteúdo: 17,5%) de uma solução de tolueno contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Uma produção de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 72% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

Exemplo 8

À um frasco foram adicionadas 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 15 partes de tolueno, e 3,3 partes de ácido clorídrico a 35%, e a mistura foi mantida a uma temperatura interna de 60°C durante 30 minutos com agitação. Depois que a mistura foi resfriada para a temperatura interna de 25°C, 10,6 partes de uma solução aquosa de sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 24%) foram adicionadas. À mistura foram adicionadas 12,4 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 27% para ajustar o pH para 12,3, e as camadas foram separadas para obter-se 18,9 partes (conteúdo: 18,5%) de uma solução de tolueno con-

tendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Uma produção de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 75,8% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

Exemplo 9

5 De acordo com a mesma maneira como aquela do Exemplo 8 exceto que 9 partes de uma solução aquosa de cloridrato de hidroxilamina (conteúdo de cloridrato: 24%) foram empregadas em vez de 10,6 partes de uma solução aquosa de sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 24%) no Exemplo 8, 18,6 partes (conteúdo: 17,5%) de uma solução de tolueno
10 contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foram obtidas. Uma produção de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 70,2% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).

Exemplo 10

A um frasco foram adicionadas 5 partes de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina, 15 partes de tolueno, e 3,2 partes
15 de ácido clorídrico a 35%, e a mistura foi mantida a uma temperatura interna de 60°C durante 30 minutos com agitação. Depois a mistura foi esfriada para a temperatura interna de 35°C, 18,3 partes de uma solução aquosa contendo sulfato de hidroxilamina (conteúdo de sulfato: 14%) foram adicionadas. À
20 mistura foram adicionados 13,2 partes de uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 27% para ajustar o pH para 12,2, e camadas foram separadas para obter-se 18,3 partes (conteúdo: 17,3%) de uma solução de tolueno contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Uma produção de 2-cloro-5-(aminometil)tiazol foi 71,6% (em termos de 1,3,5-tris((2-clorotiazol-5-il)metil)-1,3,5-hexaidrotriazina).
25

Exemplo Comparativo 1

Uma autoclave inoxidável foi carregada com 15,7 partes de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol (conteúdo: 95,7%) e 25,4 partes de uma solução de amônia/ metanol a 24%, e a mistura foi reagida por agitação a uma temperatura interna de 70°C durante 3 horas. Um valor máximo de uma pressão interna (pressão manométrica) durante a reação foi 0,28 MPa. Depois que a
30 mistura de reação resultante foi transferida para outro frasco enquanto la-

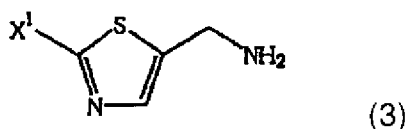
vando com cerca de 15 partes de metanol, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter-se 26,1 partes do resíduo concentrado. Ao resíduo concentrado foi adicionado metanol para obter-se 228 partes de uma solução contendo 2-cloro-5-(aminometil)tiazol. Uma produção de 2-cloro-5-
5 (aminometil)tiazol foi 41,4% (em termos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol), e uma produção de bis{(2-clorotiazol-5-il)metil}amina foi 24,5% (em termos de 2-cloro-5-(clorometil)tiazol).

Aplicabilidade industrial

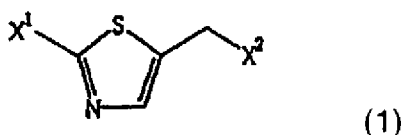
De acordo com a presente invenção, um composto de tiazol que
10 é útil como um intermediário para medicina e agroquímica pode ser vantajosamente produzido industrialmente enquanto a produção de um subproduto é suprimida.

REIVINDICAÇÕES

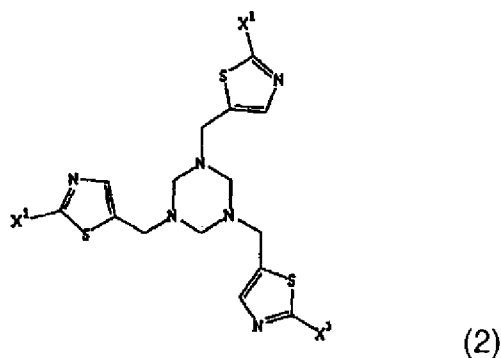
1. Processo para a produção de um composto de tiazol, representado pela fórmula (3):



em que X1 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio,
5 caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de reação de um composto representado pela fórmula (1):



em que X1 é tal como definido acima, e X2 representa um átomo de halogênio, com amônia e formaldeído para se obter um composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2):



10 em que X1 é tal como definido acima, e, em seguida, reação do composto de hexaidrotriazina resultante representado pela fórmula (2) com hidroxilamina sob condições ácidas.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade de hidroxilamina a ser empregada é 1 a 10 mmols
15 por mol do composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o formaldeído está na forma de paraformaldeído ou formalina.

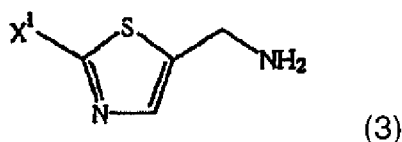
4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade de formaldeído a ser empregada é 1 a 10 mmols

por mol do composto representado pela fórmula (1).

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade de amônia a ser empregada é 2 a 10 mmols por mol do composto representado pela fórmula (1).

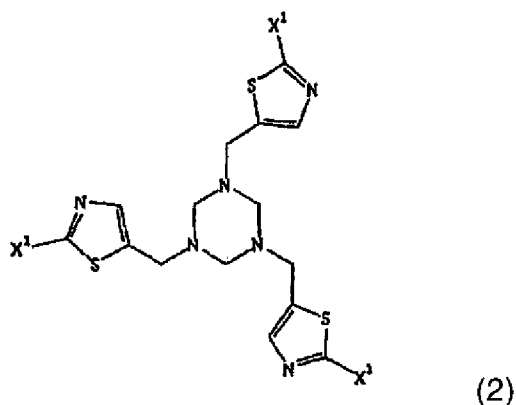
5 6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, após a reação do composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2) com hidroxilamina, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico hidrofóbico sob condições básicas para separar uma camada orgânica contendo o composto de tiazol representado pela fórmula (3).

10 7. Processo para a produção de um composto de tiazol, representado pela fórmula (3):



em que X1 é tal como definido acima,

caracterizado pelo fato de que compreende reação de um composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2):



15 em que X1 é tal como definido acima, com hidroxilamina sob condições acídicas.

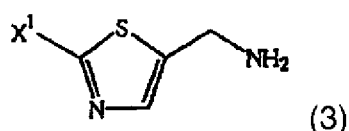
8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que, depois da reação do composto de hexaidrotriazina representado pela fórmula (2) com hidroxilamina, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico hidrofóbico sob condições básicas para separar uma camada orgânica contendo o composto de tiazol representado pela fórmula (3).

20

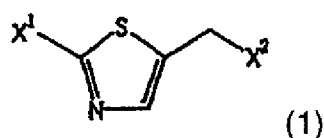
RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO DE AMINOMETIL TIAZOL".

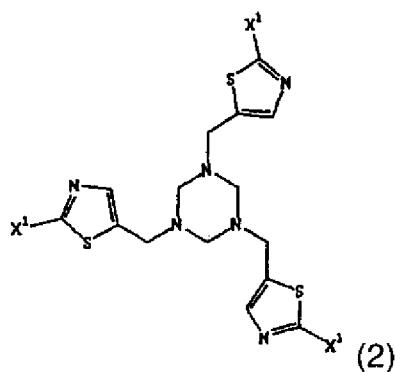
A presente invenção refere-se a um processo para a produção
5 de um composto de tiazol da fórmula (3):



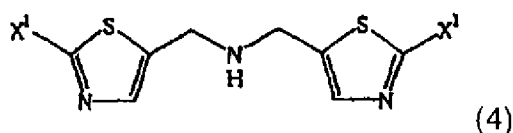
em que X1 é um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, que compreende a reação de um composto da fórmula (1):



em que X1 é tal como definido acima, e X2 representa um átomo de halogênio, com amônia e formaldeído para se obter um composto de
10 hexaidrotriazina da fórmula (2):



em que X1 é tal como definido acima, e reação do composto de hexaidrotriazina resultante com hidroxilamina sob condições ácidas. De acordo com este processo, o composto de tiazol da fórmula (3) pode ser
15 vantajosamente produzido industrialmente empregando-se amônia econômica com supressão da formação de um subproduto da fórmula (4):



em que X1 é tal como definido acima.