

349606

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Le A 10 513/I-Sp.



Memoria Descriptiva

sobre:

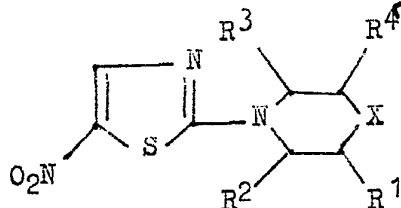
"Procedimiento para la preparación de derivados de 5-nitrotiazol".

=====

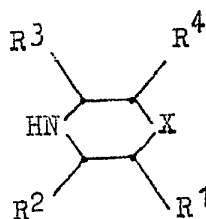
Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de 5-nitrotiazol de fórmula general



5. en la que X significa oxígeno o SO₂ y R¹ hasta R⁴ representan un átomo de hidrógeno, así como un radical aralquilo o arilo alifático eventualmente sustituido, pudiendo ser R¹ conjuntamente con R² y R³ conjuntamente con R⁴ también una parte de un sistema de anillo carbocíclico de 6 miembros, cuyo procedimiento está caracterizado porque compuestos de fórmula general



10. en la que X y R¹ hasta R⁴ tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con sucesivamente cloruro de cianógeno, ácido sulfhídrico, semihidrato de monocloroacetaldehído y finalmente con un agente de nitración. Los restos de hidrocarburos precedentemente mencionados pueden contener también un enlace doble o triple.

15. Como radicales alifáticos eventualmente sustituidos sean mencionados radicales alquilo de cadena

24 ENE 1968

5. recta o eventualmente ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo también el radical alifático contener eventualmente un enlace doble y no excediendo generalmente de 8 el número total de átomos de carbono de los radicales R^1 hasta R^4 .

10. Como sustituyentes de los radicales R^1 hasta R^4 sean mencionados: alcoxi (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalcoxi (preferiblemente ciclohexilo, pudiendo también el radical ciclohexilo contener eventualmente un enlace doble), $-O-(CH_2)_2-O-$ alquilo (preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo)- O-alquenoilo, preferiblemente -O-alilo, un radical fenoxi eventualmente sustituido (sustituyentes: preferiblemente halógenos, C_{1-3} -alquilo, NO_2 , CN), así como C_{1-4} -dialquilamino o correspondientes dialquilamino-N-óxidos, pudiendo los grupos alquilo en los dos últimos casos ser también una parte de un sistema de anillo heterocíclico que eventualmente como heteroátomos o heterogrupos puede contener oxígeno, N-alquilo (20. C_{1-4}), S, SO o SO_2 ; como sustituyentes de los radicales R^1 hasta R^4 sean mencionados además: el resto de N-alquilo (C_{1-4})-anilina eventualmente sustituido (sustituyentes del mismo: halógenos, NO_2 , alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono), además, - SO_2 -alquilo (25. C_{1-4}) o - SO_2 -fenilo, pudiendo el radical fenilo estar sustituido eventualmente por halógenos, alquilo (C_{1-4}) o NO_2 .

30. Como radicales alifáticos eventualmente sustituidos sean mencionados además radicales cicloalifáticos con 5 a 8, preferiblemente 6 átomos de carbono en

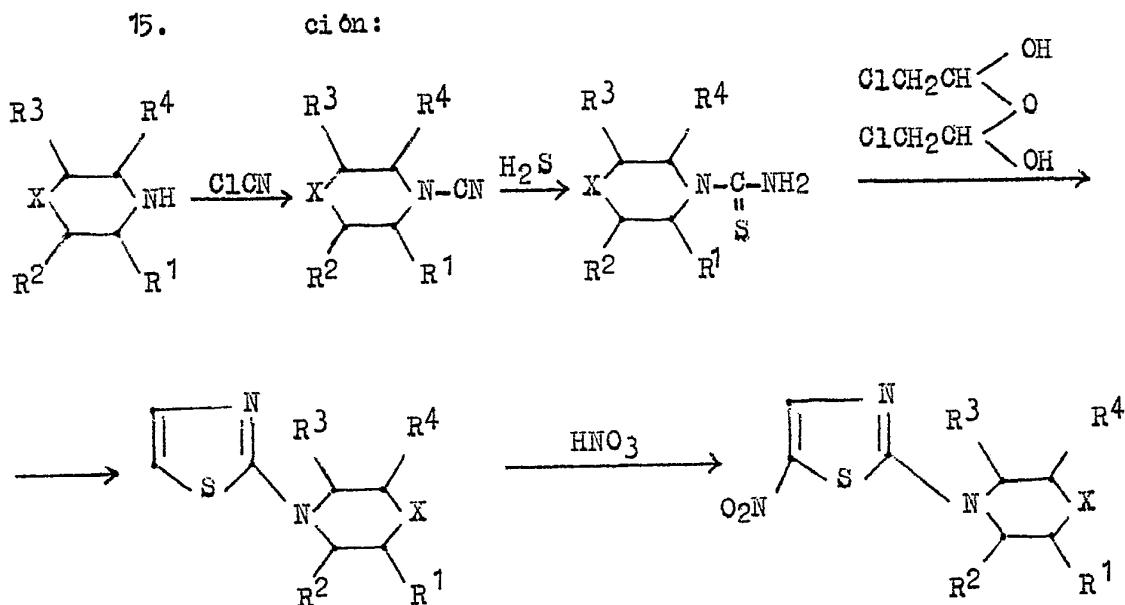


el sistema de anillo, pudiendo este sistema de anillo contener eventualmente también un enlace doble.

Los radicales alifáticos contienen como restos de hidrocarburos aromáticos preferiblemente fenilo y en la cadena alifática 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono. Como resto aromático sea mencionado preferiblemente el radical fenilo.

El radical cicloalifático, aralifático o aromático puede estar sustituido eventualmente por grupos alquilo, alcoxi o carbalcoxi de bajo peso molecular, así como por NO₂, COOH, SO₃H y por átomos de halógeno (preferiblemente fluor, cloro, bromo).

La sucesión de reacción de acuerdo con el invento puede ser ilustrada por el siguiente esquema de reacción:



Como bases heterociclicas encuentran aplicación, por ejemplo:



24/ENE 1968

- di óxido de tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 2-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-etil-tetrahidro-1,4-tiazina
5. di óxido de 2,3-dimetil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-n-propil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-n-butil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-fenil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-ciclohexil-tetrahidro-1,4-tiazina
10. di óxido de 3,5-dimetil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 2,5-dimetil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 2,3,5-trimetil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 2,3,6-trimetil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 2,3,5,6-tetrametil-tetrahidro-1,4-tiazina
15. di óxido de 2,3-tetrametilen-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 2,3,5,6-bis-tetrametilen-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-metoxi-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-etoxi-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
20. di óxido de 3-n-propoxi-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-n-butoxi-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-aliloxi-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-(2-metoxi-etoxi)-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
25. di óxido de 3-fenoxi-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-metoxi-metil-5-metil-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3,5-bis-(metoxi-metil)-tetrahidro-1,4-tiazina
- di óxido de 3-(metilsulfonil-metil)-tetrahidro-1,4-tiazina
30. di óxido de 3-(n-butilsulfonil-metil)-tetrahidro-1,4-tiazina



zina

dióxido de 3-(N-metilanilino-metil)-tetrahidro-1,4-tia-

zina

y morfolino.

5. En la reacción para la preparación de los derivados de 5-nitrotiazoles, según el invento, las etapas de procedimiento para ella formuladas, como tales, también ya son en parte conocidas.

10. La primera etapa, a saber, la reacción de las bases heterocíclicas con cloruro de cianógeno bajo condiciones de reacción como las descritas e generalmente en Houbén-Weyl, tomo 8, página 173, para la reacción entre compuestos que contienen el grupo NH, y un halogenuro de cianógeno, conduce a las cianamidas hasta ahora desconocidas que constituyen sustancias incoloras hasta ahora desconocidas, cristalizadas para $X = SO_2$ (compárese el esquema de fórmula de la Hoja 5.

15. La subsiguiente adición de ácido sulfhídrico a estas cianamidas en presencia de amoníaco es efectuada, como ya se ha descrito por O. Wallach, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32 (1899), página 1872, para las cianamidas dialquilicas. Como disolventes orgánicos inertes pueden citarse, a título de ejemplo: hidrocarburos, tales como nafta ligera, nafta de lavar, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno; éteres, tales como éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno, o cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilbutilcetona o ciclohexanona, y adicionalmente entran
- 20.
- 25.
- 30.



5. en consideración todavía agua y alcoholes, tales como por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, así como dimetilformamida. La temperatura de reacción es de aproximadamente 20 a 200°C, preferiblemente de 60 a 100°C, bajo presión normal. Naturalmente, para abreviar el tiempo de reacción, se puede llevar a cabo la reacción también en un autoclave bajo aplicación de H₂S y NH₃ a presión. Las tiocarboxamidas obtenidas son compuestos incoloros, cristalizados en el caso de X = SO₂ (compárese fórmulas de las Hojas 5-6) hasta ahora desconocidos.

15. La siguiente etapa se refiere a la ciclización de estas tiocarboxamidas mediante semihidrato de monocloroacetaldehído. Tal cierre de anillo con semihidrato de monocloroacetaldehído está descrito por ejemplo, para N,N-di-n-propiltioureá [A. Bouzon y J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France (1963), página 2582], con el cual se obtuvo 2-di-n-propilaminotiazol con un rendimiento de un 39 %. La correspondiente reacción de cierre de anillo mediante semi-hidrato de monocloroacetaldehído hasta ahora no se ha dado a conocer para las tiocarboxamidas aquí formadas.

20. El procedimiento consiste en que semihidrato de monocloroacetaldehído cristalino se hace reaccionar con tiocarboxamidas heterocíclicas en un disolvente orgánico inerte a temperaturas de aproximadamente 0° a 200°C, preferiblemente de 50° a 100°C y en que los hidrocarburos del producto de cierre de anillo que en el enfriamiento se cristalizan en la solución clorhídrica de reacción, son transformados en las bases libres que son
- 25.
- 30.



obtenidas en una reacción lisa y llana y con rendimien-
tos sorprendentemente buenos.

5. El monocloroacetaldehído encuentra aplicación
preferiblemente como solución en un disolvente orgáni-
co inerte que entra en consideración como medio de reac-
ción, por ejemplo, como una reacción al 50-75 %, pero
el mismo puede ser aplicado también en forma cristalina.

10. Como medio de reacción sirven disolventes orgáni-
cos inertes que han de tener cierta solubilidad para el
monocloroacetaldehído. Entran en consideración, por
ejemplo: cetonas, tales como acetona, metiletilcetona,
dietilcetona, ciclohexanona, metilpropilcetona, di-n-pro-
pilcetona, metilisopropilcetona; ésteres, tales como ace-
tato de metilo, acetato de etilo o acetato de isopropi-
15. lo; ésteres, tales como éter dietílico, éter diisopropi-
lico, dioxano o tetrahidrofurano, así como nitrilos, ta-
les como acetonitrilo o propionitrilo.

20. Por lo general, los componentes de reacción son
aplicados en cantidades equimoleculares. Pero natural-
mente puede trabajarse también con un exceso de uno de
los componentes hasta de aproximadamente un 30 %. El
tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente
1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

25. Los derivados de tiazol así obtenidos son sustan-
cias cristalizadas incoloras de una constitución hasta
ahora desconocida.

30. En la última etapa, estos compuestos son sometidos
a la nitración. La nitración de 2-aminotiazoles ali-
fáticamente disustituídos en el nitrógeno de amina para
formar 2-dialquilamino-5-nitrotiazoles, fue descrita



20/11/53

5. por E. Waletzky en la Patente norteamericana No. 2.547.677, haciéndose la reacción en forma en sí conocida, en ácido sulfúrico concentrado como medio de reacción con ácido nítrico fumante (densidad 1,5) a 15-40°C.

10. Ahora se ha encontrado que, bajo estas agudas condiciones de reacción, sorprendentemente también los tiazoles heterocíclicamente sustituidos aquí formados pueden ser nitrados, en reacción lisa y llana, para formar con rendimientos de hasta un 96 % de la teoría los derivados de 5-nitrotiazol según la invención, sin sufrir una apertura de anillo, una descomposición por saponificación o una reacción secundaria de otra índole.

15. Para la ejecución del procedimiento, el tiazol 2-sustituido es introducido bajo enfriamiento en 2 a 20, preferiblemente 10 veces la cantidad molar de ácido sulfúrico (H₂SO₄ al 60-100 %, preferiblemente al 96 %) y subsiguientemente a la solución de ácido sulfúrico se agrega gota a gota la cantidad equimolecular de ácido nítrico, preferiblemente HNO₃ concentrado de la densidad de 1,4 a 1,5, manteniéndose una temperatura de reacción inferior a 70°C, preferiblemente inferior a 30°C, eventualmente mediante enfriamiento exterior.

25. Naturalmente puede trabajarse también con un exceso de ácido nítrico hasta de aproximadamente un 30 %. Además, también puede aplicarse un ácido de nitración corriente en el comercio con un contenido de aproximadamente 25-40 % de HNO₃ (siendo el resto H₂SO₄)

30.



5. o también una mezcla de un nitrato alcalino (Na, K) y de ácido sulfúrico. Además de ácido nítrico, pueden aplicarse también otros agentes de nitración, tales como por ejemplo ácido nítrico anhidro en hidrocarburos clorados, tales como por ejemplo, tetracloruro de carbono o cloroformo; además, nitrato de acetilo, nitrato de benzoilo; nitratos inorgánicos, tales como nitrato de cobre o nitrato de hierro trivalente, en presencia de anhídrido de ácido acético.

10. La elaboración de la solución de reacción nitrada procede en forma en sí conocida vertiéndose agua en la misma o vertiéndose la misma sobre hielo y, en el caso dado, neutralizándose subsiguientemente la solución ácida con bases. Con esto, se cristaliza el producto de nitración que se aísla en la forma usual.

15. Los productos del procedimiento según la invención son nuevos compuestos cristalizados de color amarillos que tienen un efecto sobre infecciones parasitarias, particularmente sobre protozoos patógenos, pero también sobre gusanos parasitarios. La acción ejercida sobre Entamoeba histolytica, provocadora de la disenteria tropical, y sobre Trichomonas vaginalis es superior a aquella de los medicamentos conocidos químicamente parecidos.

20. El ensayo contra Entamoeba histolytica es realizado con la infección intestinal de la rata y con la hepatitis amebiana del Mesocricetus (aguti) por administración oral diaria de los compuestos disueltos o suspendidos en cinco días consecutivos. Para formarse un juicio sobre el resultado del tratamiento, al cabo de siete días a partir de la infección, los animales

25.

30.



24/ENE. 1966

son matados y se hace la autopsia. Las alteraciones debidas a la infección del intestino, respectivamente del hígado, en los animales tratados y en los animales testigos infectados no tratados son contraloreadas macro y microscópicamente.

5.

Para el ensayo del efecto sobre trichomonas, a los ratones intraperitonealmente infectados con Trichomonas vaginales se administra la sustancia subcutáneamente en cinco días consecutivos. Al cabo de siete días a

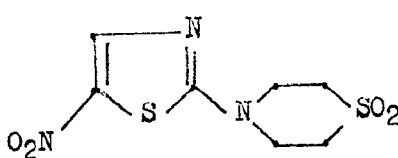
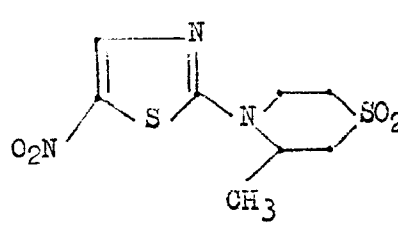
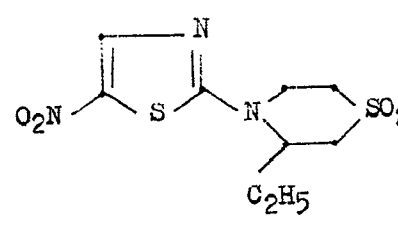
10.

contar de la infección, los animales son matados y se hace la autopsia. La evaluación de los ensayos procede mediante la constatación de la trichomonas en el examen microscópico del líquido de la cavidad abdominal, respectivamente de los pequeños absesos en los ratones tra

15.

tados en comparación con los animales testigos no tratados.

Algunos de los resultados de los ensayos se hallan indicados en la siguiente tabla:

Compuesto	administración	infección amebiana de la rata (mg/kg)									infección del	
		1000	500	250	100	50	25	10	5	2,5	1000	500
	peroral		W	W	W	S	S	∅				W
	subcutánea											
	peroral		†	W	W	W	S	∅	∅			W
	subcutánea											
	peroral		W	S	S							W
	subcutánea											
Patente belga No. 632.989 Ejemplo 1	peroral		W	W		W	S	∅				W
	subcutánea											

En la tabla, los signos significan:

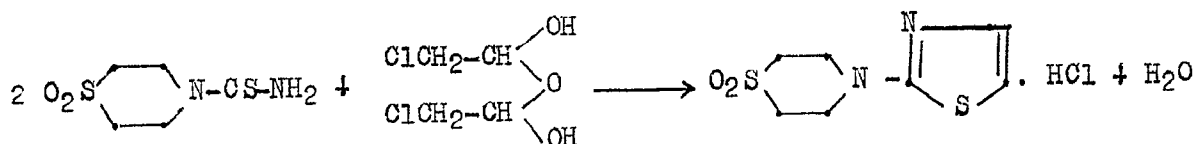
W = efecto, S = efecto débil, ∅ = ningún efecto

† = muerto



Ejemplo 1

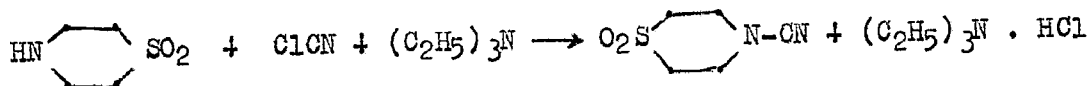
5. a) 21,8 g (0,1 moles) de dióxido -(1,1) de 4-tiazolil-(2)-7-tetrahydro-1,4-tiazina, en frío, son introducidos en 60 cm³ (1,13 moles) de ácido sulfúrico concentrado y entonces son nitrados con 4,6 cm³ (0,1 moles) de ácido nítrico concentrado (d = 1,5) a -13 °C. Después de agitarse durante 1 a 2 horas, se vierte sobre 500 cm³ de hielo y se neutraliza con lejía sódica al 40 %. Se recoge por succión el precipitado amarillo formado y se lo seca; rendimiento: 22,5 g = un 86 % de la teoría de dióxido -(1,1) de 4-5-nitrotiazolil-(2)-7-tetrahydro-1,4-tiazina, P.f. = 262-263°C (compárese: Ejemplo 2).
10. b) Dióxido -(1,1) de 4-7-tiazolil-(2)-7-tetrahydro-1,4-tiazina es obtenido, introduciéndose gota a gota 43,5 g (0,25 moles) de semihidrato de cloroacetaldehído disueltos en 50 cm³ de acetona, en la solución en ebullición de 97,2 g (0,5 moles) de 4-tiocarboxamida de 1,1-dióxido de tetrahydro-1,4-tiazina según la fórmula
- 20.



Después de un calentamiento durante 12 horas a reflujo, de la solución de reacción enfriada se aislan 117 g (92 % de la teoría) de hidrocioruro (P.f. = 186°C) que,



- para la liberación de la base, se disuelve en agua y se neutraliza con lejía sódica al 40 %, precipitándose el dióxido -(1,1) de 4-[tiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-tiazina insoluble en agua. Después del secamiento y de la recristalización en isopropanol, el punto de fusión es de 138-139°C.
5. Análisis: $C_7H_{10}N_2O_2S_2$ (218,3)
 calculado: C 38,52 H 4,61 N 12,83 S 29,38
 encontrado: C 38,67 H 4,62 N 12,77 S 29,05
10. c) 4-tiocarboxamida de 1,1-dióxido de tetrahidro-1,4-tiazina es obtenida como precipitado incoloro al introducirse simultáneamente H_2S y amoniaco en la suspensión en ebullición de 160 g (1 mol) de dióxido-(1,1) de 4-ciano-tetrahidro-1,4-tiazina en 800 cm^3 de etanol. Rendimiento: 138 g (71 % de la teoría) de tiocarboxamida, P.f. = 227,5-229° (en dimetilformamida/agua).
15. Análisis: $C_5H_{10}H_2O_2S_2$ (194,3)
 calculado: C 30,91 H 5,19 N 14,42 S 33,01
 encontrado: C 31,14 H 5,44 N 14,54 S 33,15
20. d) Dióxido-(1,1) de 4-ciano-tetrahidro-1,4-tiazina puede ser obtenido por reacción de cloruro de cianógeno con dióxido de tetrahidro-1,4-tiazina según



25. A la solución de 180 g (1,33 moles) de dióxido de tetrahidro-1,4-tiazina y de 135 g (1,33 moles) de trietilamina en un litro de cloruro de metileno seco

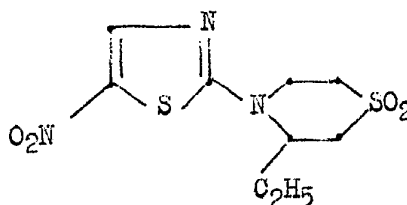


- se agregan lentamente gota a gota 82 g (1,33 moles) de cloruro de cianógeno disueltos en 300 cm³ de cloruro de metileno, bajo enfriamiento a una temperatura máxima de 11°C. Se recoge por succión el precipitado formado y se lo lava en porciones con 2 litros de agua para eliminar el hidrocioruro de trietilamina. El residuo que queda, después del secamiento, es de 183 g (86 % de la teoría) de dióxido-(1,1) de 4-ciano-tetrahidro-1,4-tiazina. P.f. = 247-249°C [en dimetilformamida/H₂O (1:2,5)]_7.
- 5.
- 10.

Análisis: C₅H₈N₂O₂S (160,2)
calculado: C 37,49 H 5,04 N 17,49 S 20,02
encontrado: C 37,47 H 5,09 N 17,74 S 19,85

Ejemplo 2

15. a) En la misma forma descrita en el Ejemplo 1_a se someten a la nitración 24,6 g (0,1 moles) de dióxido-(1,1) de 3-etil-4-[tiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-tiazina. Después de neutralizar, recoger por succión y secar sobre potasa cáustica, se obtienen 22,3 g (77 % de la teoría) de dióxido-(1,1) de 3-etil-4-[5-nitrotiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-tiazina
- 20.



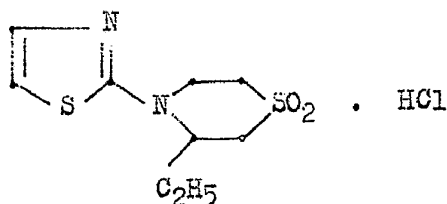
Después de la recristalización en 1,2 litros de isopropanol/H₂O (9:1), P.f. = 192-193°C.

29/ENE. 1968

Análisis: $C_9H_{13}N_3O_4S_2$ (291,4)
calculado: C 37,10 H 4,50 N 14,42 O 21,97 S 22,01
encontrado: C 37,36 H 4,51 N 14,41 O 22,12 S 21,80

- b) Dióxido-(1,1) de 3-etil-4-[tiazolil-(2)]-tetra-
5. hidro-1,4-tiazina se suspenden 77,9 g (0,35 moles) de
4-tiocarboxamida de 1,1-dióxido de 3-etil-tetrahydro-1,4
-tiazina en 250 cm³ de acetona, se calienta hasta la
ebullición y se agrega gota a gota una solución de 30,5
10. g (0,175 moles) de semihidrato de cloroacetaldehído en
20 cm³ de acetona. Subsiguientemente se calienta todavía
durante 90 minutos a reflujo.

Con la elaboración descrita en el Ejemplo 1b, se
obtienen 85,2 g (86 % de la teoría) de hidrocloreuro cris-
talizante incoloro (P.f. = 208°C) de la fórmula



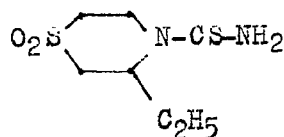
15. Después de disolverse el hidrocloreuro en agua y
de neutralizarse la solución con potasa, se extrae la
base liberada con cloruro de metileno que, después del
secamiento, es eliminado por destilación. El residuo se
cristaliza y se lo redissuelve en isopropanol. El punto
20. de fusión del dióxido-(1,1) de 3-etil-4-[tiazolil-(2)]-
tetrahydro-1,4-tiazina es de 90-91°C.



Análisis: $C_9H_{14}N_2O_2S_2$ (246,4)
calculado: C 43,88 H 5,73 N 11,37 S 26,03
encontrado: C 44,01 H 5,65 N 11,08 S 25,25

5. c) 4-tiocarboxamida de 1,1-dióxido de 3-etil-tetra-
trahidro-1,4-tiazina

Se suspenden 39,8 g (0,21 moles) de dióxido-
(1,1) de 3-etil-4-ciano-tetrahidro-1,4-tiazina en
350 cm³ de etanol y se hacen reaccionar, como se ha
descrito en el ejemplo 1c, con ácido sulfhídrico para
10. formar la tiocarboxamida de la fórmula

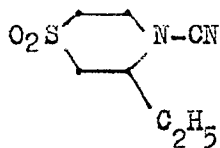


Rendimiento: 42,6 g (91 % de la teoría); P.f. = 163-
164°C.

15. Análisis: $C_7H_{14}N_2O_2S_2$ (222,3)
calculado: C 37,82 H 6,35 N 12,60 S 28,84
encontrado: C 37,04 H 6,50 N 12,61 S 29,25

20. d) Dióxido-(1,1) de 3-etil-4-ciano-tetrahidro-1,4-
tiazina es obtenido por reacción de 163,2 g (1 mol)
de dióxido-(1,1) de 3-etil-tetrahidro-1,4-tiazina con
30,8 g (0,5 moles) de cloruro de cianógeno en 1,5 li-
tros de cloruro de metileno. El hidrocioruro del com-
puesto de partida que se forma como precipitado, es
eliminado por filtración a succión y del filtrado se
obtiene por concentración el ciano-compuesto de la
fórmula

22/ENE 1933



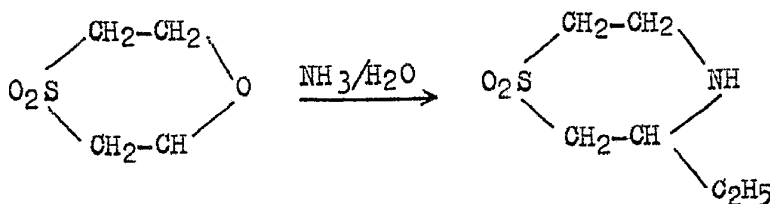
Rendimiento: 75,1 g (80 % de la teoría). P.f. = 126-126,5 °C (etanol).

Análisis: C₇H₁₂N₂O₂S (188,3)

calculado: C 44,66 H 6,43 N 14,88 S 17,03

5. encontrado: C 44,74 H 6,64 N 14,96 S 16,66

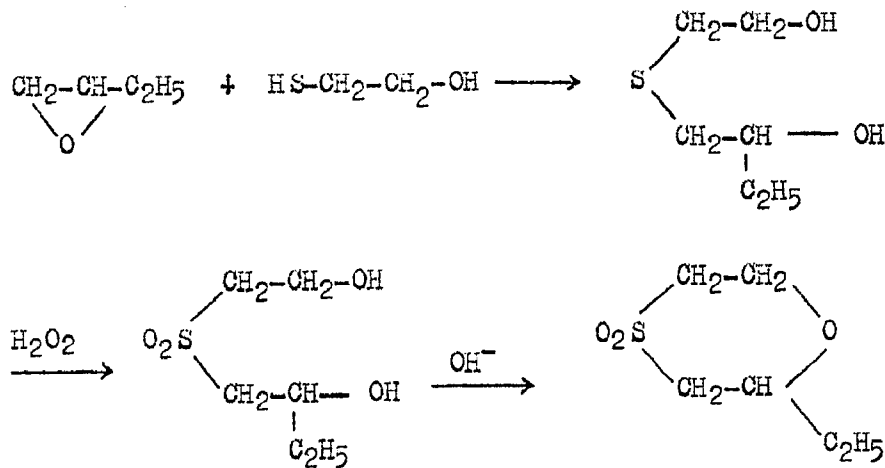
e) Dióxido-(1,1) de 3-etil-tetrahidro-1,4-tiazina es obtenido por reacción de dióxido -(1,1) de 3-etil-1,4-tioxano (P.f. = 51-54 °C) con amoníaco acuoso bajo presión



10. P.e._{0,3} = 176 °C.

f) Dióxido -(1,1) de 3-etil-1,4-tioxano es obtenido por reacción de mercaptoetanol con 1,2-epoxibutano para formar sulfuro 2'-hidroxi-butílico de 2-hidroxi-etilo (P.e.₁₂ = 158 °C) y por subsiguiente oxidación con peróxido de hidrógeno seguida por una ciclización alcalina según el siguiente esquema de fórmulas

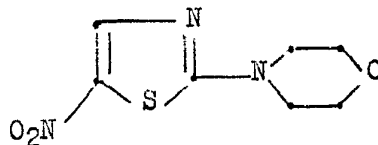
15.



Ejemplo 3

a) Si en la forma descrita en el Ejemplo 1, 17,0 g (0,1 moles) de 4-[tiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-oxazina son sometidos a la nitración, después de la elaboración usual, se obtienen 19,5 g (91% de la teoría) de 4-[5-nitro-tiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-oxazina de color amarillo luciente del P.f. = 148-149°C.

10.



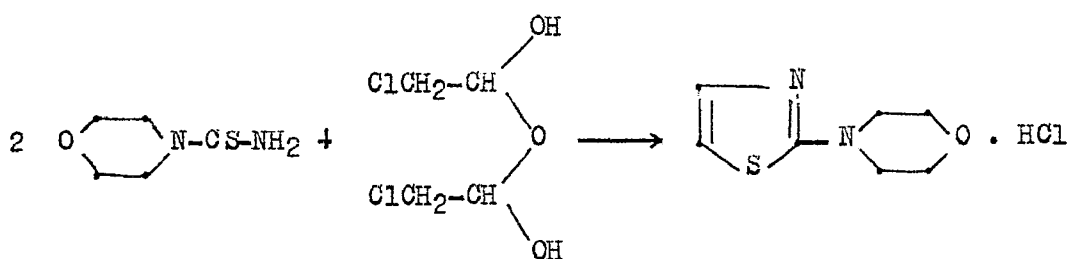
Análisis: $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (215,2)
 calculado: C 39,06 H 4,22 N 19,52 S 14,90
 encontrado: C 39,07 H 4,62 N 19,59 S 14,75

15.

b) La 4-[tiazolil-(2)]-morfolina aplicada para la nitración, es obtenida de 146 g (1 mol) de 4-morfolino-tiocarboxamida y 87 g (0,5 moles) de semi-hidrato de cloroacetaldehído en acetona en ebullición



(350 cm³):



Del hidrocloreuro que es insoluble en acetona y se cristaliza con 2 moléculas de agua (P.f. = 181-184°C) puede liberarse la base de una solución acuosa en la forma usual y extraérsela con éter. El rendimiento es de 128 g (81% de la teoría) de 4-[tiazolil-(2)]-morfolina; P.e. = 137-138°C / 12 Torr.; P.f. = 31-32°C.

5. Análisis: C₇H₁₀N₂OS (170,2)
 calculado: C 49,39 H 5,92 N 16,45 O 9,39 S 18,87
 10. encontrado: C 49,64 H 6,06 N 16,36 O 9,43 S 18,63

Ejemplo 4

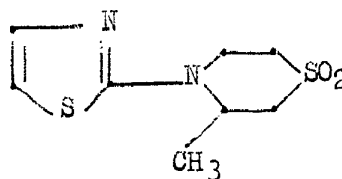
a) 23,2 g (0,1 moles) de dióxido -(1,1) de 3-metil-4-[tiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-tiazina se disuelven en 130 cm³ de ácido sulfúrico concentrado y se someten a la nitración a la temperatura máxima de 5°C con 4,6 cm³ de ácido nítrico al 95%. Al cabo de 2 horas y media se vierte sobre hielo y se separa por filtración el precipitado formado, sin neutralización previa de la solución se lava y se seca. Se obtienen 23,4 g (84% de la teoría) de dióxido -(1,1) de 3-metil-4-[5-nitro-tiazolil-(2)]-tetrahidro-1,4-tiazina; P.f. = 222-224°C (compárese: Ejemplo 1a).

15.

20.



5. Aplicándose una preparación consistente en 426,5 g (1,84 moles) de dióxido -(1,1) de 3-metil-4-tiazolil-(2)-tetrahidro-1,4-tiazina, en 2,55 litros de ácido sulfúrico al 96 % en peso y en 121 g (1,84 moles) de ácido nítrico al 95 % en peso, puede aumentarse el rendimiento hasta un 96 % de la teoría a igual grado de pureza del producto final, de tal manera que, después de la adición de HNO₃ efectuada a una temperatura de -6° a + 23°C durante dos horas y media, se sigue calentando la solución de reacción durante una hora a 50°C.
10. b) Dióxido -(1,1) de 3-metil-4-tiazolil-(2)-tetrahidro-1,4-tiazina es obtenido por reacción de 41,7 g (0,2 moles) de 4-tiocarboxamida de 1,1-dióxido de 3-metil-tetrahidro-1,4-tiazina con 17,5 g (0,1 moles) de semi-hidrato de cloroacetaldehído en presencia de acetona como medio de reacción a la temperatura de ebullición, formándose primeramente el hidrocloreuro del producto de ciclización (P.f. = 195-200°C), del cual se libera con potasa en solución acuosa la base que se extrae con cloruro de metileno. Rendimiento: 40,9 g (88 % de la teoría) del compuesto:
- 15.
- 20.

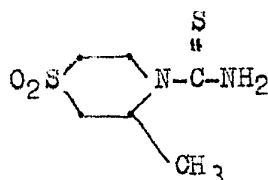


P.f. = 115-117°C (en isopropanol).



Análisis: $C_8H_{12}N_2O_2S_2$ (232,3)
calculado N 12,06
encontrado: N 12,00

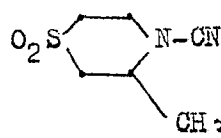
5. c) 4-tiocarboxamida de 1,1-dióxido de 3-metil-
-tetrahidro-1,4-tiazina



puede ser obtenida por introducción de ácido sulfhídrico y de amoníaco en una solución en ebullición de dióxido -(1,1) de 3-metil-4-ciano-tetrahidro-1,4-tiazina en metanol; P.f. = 155-157°C.

10. Análisis: $C_6H_{12}N_2O_2S_2$ (208,3)
calculado: C 34,6 H 5,8 S 30,8
encontrado: C 35,0 H 5,7 S 29,9

- d) Dióxido -(1,1) de 3-metil-4-ciano-tetrahidro-
1,4-tiazina



15. P.f. = 159-163°C (en metanol)
puede ser obtenido con un rendimiento al 98,5 % por reacción de 2 moles de dióxido -(1,1) de 3-metil-tetrahidro-tiazina obtenible según el ejemplo 1b, de la solicitud española a nombre de los mismos solicitantes presentada en la misma fecha como desglose de la
20. presente Solicitud, con 1 mol de cloruro de cianóge-



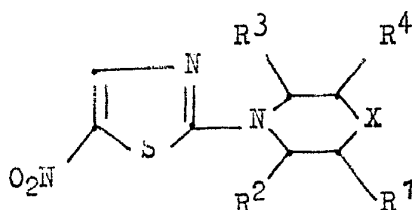
no en cloruro de metileno como disolvente, en el cual se precipita el hidrocioruro de la base de partida, formado como producto secundario, que puede ser eliminado por filtración.

5. Análisis: $C_6H_{10}N_2O_2S$ (174,2)
calculado: C 41,4 H 5,8 O 18,4 S 18,5
encontrado: C 41,7 H 5,8 O 18,9 S 18,5

- N O T A -

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 24 de enero de 1967, bajo el número F 51 329 IVd/12p; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 5-NITROPIAZOL"; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- "Procedimiento para la preparación de derivados de 5-nitrotiazol", de fórmula general

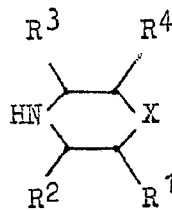


25.



22 ENE 1968

en la que X representa oxígeno o SO₂, R¹ a R⁴ representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, pudiendo estos radicales a su vez estar sustituidos por átomos de halógeno, grupos nitro, alcoxi, ciano, carboxi, carboalcoxi o sulfónico y pudiendo R¹ y R² juntos así como R³ y R⁴ juntos formar un anillo hidroaromático, caracterizado por que bases heterocíclicas de fórmula general



10. en la que X, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con sucesivamente cloruro de cianógeno, ácido sulfhídrico, semihidrato de monocloroacetaldehído y un agente de nitración.

15. 2a.- "Procedimiento para la preparación de derivados de 5-nitrotiazol", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

22 ENE 1968

20. Madrid

FARBENFABRIK BAYER AG LEINZENFELDEN SELL SCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ
 P. Firmado: F. Hernández Rola