



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 345 430**

② Número de solicitud: 201090033

⑤ Int. Cl.:
C07D 277/04 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **17.11.2008**

⑩ Prioridad: **23.11.2007 ES P-200703090**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
22.09.2010

⑦ Solicitante/s: **Universitat de Lleida**
Pl. de Víctor Siurana, 1
25003 Lleida, ES
AXEB BIOTECH, S.L.

⑦ Inventor/es: **Canela Garayoa, Ramón;**
Balcells Fluvià, Mercè;
Eras Joli, Jorge;
Hijos Bitrián, Javier María y
Llovera Arcas, Montserrat

⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico.**

⑦ Resumen:

Procedimiento para la obtención de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención en una sola etapa sintética de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico a partir de ácidos 1,3-tiazolidin-4-carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos que presenta las siguientes ventajas: la utilización de disolventes respetuosos con el medio ambiente, un menor consumo de energía, un menor consumo de reactivos acilantes, que permite la obtención de las correspondientes mezclas con características y especificaciones adecuadas, facilidad de recuperación del medio de reacción y altos rendimientos.

ES 2 345 430 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los derivados de 1,3-tiazolidinas. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención en una sola etapa sintética de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílicos a partir de ácidos 1,3-tiazolidin-4-carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos.

10

El procedimiento de la presente invención se desarrolla con unas características, tales como la utilización de disolventes respetuosos con el medio ambiente, un menor consumo de energía, un menor consumo de reactivos acilantes, que permite la obtención de las correspondientes mezclas con características y especificaciones adecuadas, facilidad de recuperación del medio de reacción y altos rendimientos, para su utilización en diferentes aplicaciones industriales, tales como la formulación y fabricación de productos agroquímicos y defensivos para la sanidad vegetal o la elaboración de suplementos antioxidantes para la industria de los piensos animales.

15

Antecedentes de la invención

Las mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílicos han demostrado ser un tipo de compuestos muy útiles en calidad de profármacos. Mediante conversión química o metabólica liberan cisteína que es la precursora en la biosíntesis de glutatión. Otro uso interesante radica en la funcionalidad del grupo tiol, que exhibe propiedades singulares para atrapar radicales libres.

25

De manera general, dichas mezclas muestran unas propiedades biológicas muy interesantes de protección frente a un amplio abanico de sustancias tóxicas y de situaciones de estrés de tipo biótico o abiótico.

30

Hasta la fecha, su obtención se ha llevado a cabo mediante métodos químicos basados en el siguiente proceso:

- a) preparación de ácidos N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílicos empleando ácidos 1,3-tiazolidin-4-carboxílicos y un exceso de anhídrido de ácido en medio acuoso;
- b) eliminación por destilación al vacío del agua, exceso del anhídrido empleado y del ácido carboxílico formado;
- c) recristalización de la aciltiazolidina formada, para conseguir una purificación final;
- d) preparación de carboxilatos de 1,3-tiazolidinas mediante la correspondiente reacción entre ácido carboxílico y 1,3-tiazolidinas;
- e) mezcla de la aciltiazolidina y del carboxilato de 1,3-tiazolidina obtenidos;

35

40

(Para mayor detalle, véase "Acción del formaldelido sobre la L-cisteína" Ratner, S. and Clarke, H.T., J. Am. Chem. Soc. 59, 200 (1937), "Estudios posteriores sobre el efecto de aldehídos en la cisteína y la cistina" W. C. Hess and M. X. Sullivan J. Biol. Chem., Oct 1937; 121: 323-329).

45

Sin embargo, la eliminación de agua, el exceso de anhídrido de ácido y ácido carboxílico formado en la reacción de obtención de aciltiazolidinas requieren de altas temperaturas y la aplicación de vacío, además de implicar un proceso con un bajo rendimiento atómico, al emplearse un exceso de uno de los dos reactivos, en este caso el anhídrido de ácido. Finalmente, la preparación de los dos productos a mezclar a través de procesos paralelos, implica un mayor requerimiento de tiempo de reactor y de tiempo de procesado.

55

Son varias las publicaciones sobre la preparación de ácidos N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílicos y carboxilatos de 4-carboxi-1,3-tiazolidinas, las más significativas ya citadas anteriormente. Ninguna de ellas, ni tampoco las patentes encontradas desarrollan el procedimiento descrito en la presente invención. De este modo, la patente US3537838 describe un proceso de obtención de condensación de cisteína y homocisteína con aldehídos y derivados de los mismos. La patente FR1559851 reivindica un proceso de síntesis a partir de la acilación de los ésteres correspondientes o por esterificación de los ácidos acilados de tiazolidincarboxílico. La patente US 2002/0082427 reivindica un proceso de obtención energéticamente barato de ácido tiazolidincarboxílico y sus sales a partir de hexametilentetraamina y cisteamina en medio alcohólico y empleando amonio en la reacción. No obstante, ninguna de ellas supera todos los inconvenientes indicados anteriormente (empleo de exceso de reactivos, la necesidad de eliminar en el último paso, mediante destilación a vacío, el agua empleada y el exceso de reactivos, y la necesidad de llevar a cabo dos reacciones en paralelo), y además la presente invención permite la obtención en una sola etapa sintética de una mezcla que, en proporciones adecuadas, magnifica uno o más efectos positivos, o potencia los efectos colaterales de las citadas sustancias en cuanto a sus propiedades para eliminar o prevenir reacciones de oxidación, cuando se los compara con

65

los productos puros. En particular, dichas mezclas actúan de manera sinérgica positiva amplificando la mejora de la destoxificación de xenobióticos con centros electrófilos, la eliminación de radicales libres y el mantenimiento del estado reducido en ciertos estados biológicos por su efecto tampón redox.

5 **Descripción resumida de la invención**

Los presentes inventores han desarrollado un procedimiento de obtención de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidina y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxilílicos partiendo de ácidos 1,3-tiazolidin-4-carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos en una sola etapa sintética.

10

Sorprendentemente, los presentes inventores han observado que utilizando derivados de ácidos carboxílicos en una proporción adecuada se consiguen una serie de ventajas con respecto a lo descrito en la técnica anterior:

15

1.- Se obtiene una mezcla de los dos compuestos en forma sólida que ya puede ser empleada directamente sin necesidad de emplear ninguna purificación posterior.

20

2.- Se evita el tener que concentrar a sequedad la disolución.

3.- Se evita perder una gran cantidad de reactivo acilante para llevar a cabo la reacción.

25

4.- El consumo de energía es mucho menor respecto a aquellos métodos en los que se opta por un proceso de síntesis en paralelo y posterior eliminación del agua, anhídrido de ácido en exceso y ácido carboxílico.

5.- El producto final, una mezcla de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidina y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxilo, presenta espectros de masas, rotación óptica y un perfil cromatográfico, que indican que posee una pureza adecuada para su utilización a escala industrial.

30

6.- Empleando proporciones molares de ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico con respecto al derivado de ácido carboxílico es de 0,5 a 1, preferiblemente de 0,8 a 1, temperaturas entre 20°C y 120°C, preferiblemente entre 40 y 85°C, y tiempos de reacción adecuados, habitualmente entre 2 y 6 h, se puede obtener una mezcla de los dos productos indicados que magnifica uno o más efectos positivos, o se potencian los efectos colaterales de las citadas sustancias en cuanto a sus propiedades para eliminar o prevenir reacciones de oxidación, que cuando son utilizadas individualmente.

35 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 representa el cromatograma correspondiente al material obtenido, donde se observa la presencia de dos picos cromatográficos correspondientes a los dos productos, de los que se presenta su espectro de masas en las figuras 2 y 3.

40

La figura 2 representa el espectro de masas del acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidina.

La figura 3 representa el espectro de masas del y ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxilílico.

45

La figura 4 representa el espectro IR de la mezcla obtenida correspondiente a los dos productos de las figuras 2 y 3.

Descripción detallada de la invención

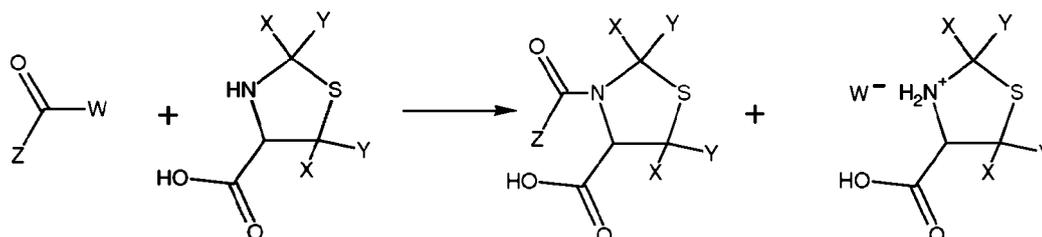
50

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico que comprende una única etapa sintética de:

55

- mezclar, a una temperatura adecuada, un ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico de origen sintético y un derivado de ácido carboxílico seleccionado entre anhídrido de ácido, haluro de acilo, y ácido activado, opcionalmente en presencia de un disolvente polar.

60



65

ES 2 345 430 A1

Como es habitual en este tipo de procesos sintéticos, será obvio para un experto en la materia la realización de una o varias etapas de aislamiento del producto obtenido, tales como la filtración del sólido obtenido, lavado del producto, secado posterior para la eliminación del disolvente, etc... y la caracterización del producto.

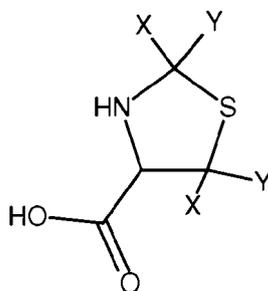
5 El calentamiento para el mezclado se puede realizar mediante métodos convencionales o empleando microondas.

En la presente invención, por “ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico” se entiende cualquier sustancia con una estructura del tipo indicado en la siguiente figura:

10

15

20



siendo X e Y, independientemente, igual a H, un radical alquilo o un radical arilo. Preferiblemente el radical alquilo es una cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono y el radical arilo es fenilo.

25

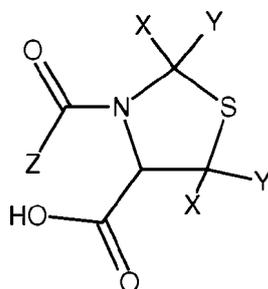
Por “derivado de ácido carboxílico” se entiende cualquier agente de acilación que posibilita la reacción entre el nitrógeno del anillo de tiazolidina y el grupo acilo. Entre dichos derivados se incluyen los anhídridos de ácido, en particular anhídrido acético.

30

Por “ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico” se entiende cualquier sustancia con un anillo de 1,3-tiazolidina que presenta el nitrógeno unido a un grupo acilo (RCO o ArCO) y un grupo carboxilo en el carbono 4 del anillo, en particular ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico.

35

40



45

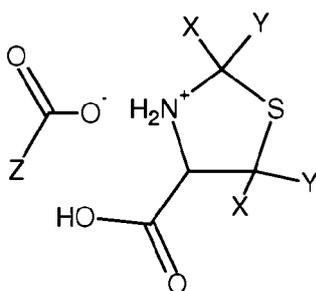
siendo X e Y, independientemente, igual a H, a un radical alquilo o un radical arilo, y Z igual a un radical alquilo o un radical arilo. Preferiblemente el radical alquilo es una cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono y el radical arilo es fenilo.

50

Por “carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio” se entiende cualquier sal entre un ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico y un ácido carboxílico (RCOOH o ArCOOH), en particular acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

55

60



65

siendo X e Y, independientemente, igual a H, a un radical alquilo o un radical arilo, y Z igual a un radical alquilo o un radical arilo. Preferiblemente el radical alquilo es una cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono y el radical arilo es fenilo.

ES 2 345 430 A1

Por "disolvente polar" se entiende cualquier sustancia polar con una estructura de tipo XCH(OH)Y, siendo X e Y, independientemente, igual a H, un grupo alquilo o arilo, en particular etanol, metanol o mostanol, preferiblemente, etanol. En una realización preferida, el disolvente de la reacción es el propio derivado de ácido de la reacción sin necesidad de añadir al medio ningún disolvente polar. En este caso la agitación se realiza en un sistema orbital y no mediante agitación magnética o mecánica interna.

En una realización preferida de la presente invención el procedimiento se realiza a una temperatura que varía entre 20°C y 120°C, preferiblemente entre 40°C y 85°C.

En una realización preferida de la presente invención, el derivado de ácido es anhídrido acético y el disolvente etanol.

En otra realización preferida, la mezcla obtenida está formada por ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

A continuación, a modo ilustrativo y no limitativo, se describen los siguientes ejemplos de realización de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (2,3 g), 2 mL de anhídrido acético y 2 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 24 h a 22°C. A continuación, se añadió ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,7 g) hasta un pH de 5,5-6. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 2,8 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 2

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (2,3 g), 2 mL de anhídrido acético. El sistema se agitó mediante agitación orbital a 200 rpm 24 h a 22°C. A continuación, se añadió ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,7 g) hasta un pH de 5,5-6. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 2,0 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 3

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (2,3 g), 2 mL de anhídrido acético y 2 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación, se añadió ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,2 g) hasta un pH de 5,5-6. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 3,0 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 4

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (2,7 g), 1 mL de anhídrido acético y 3 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 2,1 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 5

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,4 g), 1 mL de anhídrido acético y 3 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación, se añadió ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,3 g) hasta un pH de 5,5-6. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 2,2 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

ES 2 345 430 A1

Ejemplo 6

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (2,3 g), 2 mL de anhídrido acético y 2 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación, se añadió ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,3 g) hasta un pH de 5,5-6. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 3,1 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

10 Ejemplo 7

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (2,8 g), 1 mL de anhídrido acético y 3 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 24 h a 22°C. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 2,4 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

20 Ejemplo 8

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 25 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,4 g), 1 mL de anhídrido acético y 3 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación, se añadió ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,4 g). El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 2,3 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

30 Ejemplo 9

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (11,1 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se eliminó el etanol mediante destilación. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 10,0 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 10

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (11,0 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 8 h a reflujo. A continuación se eliminó el etanol mediante destilación. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 8,5 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 11

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (11,0 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 16 h a reflujo. A continuación se eliminó el etanol mediante destilación. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 8,6 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

55 Ejemplo 12

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (10,3 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 16 h a reflujo. El sólido se recuperó por filtración al vacío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 6,1 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

65 Ejemplo 13

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (10,2 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200

ES 2 345 430 A1

rpm 24 h a reflujo. El sólido se recuperó por filtración al vacío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 5,6 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

5

Ejemplo 14

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (11,1 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 2 h. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 10,5 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

15

Ejemplo 15

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (10,8 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se añadió 1 ml de hexano. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 6,0 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 16

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 50 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (10,3 g), 4 mL de anhídrido acético y 12 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se dejó durante 24 h dentro de la nevera. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 5,5 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 17

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 100 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (22,3 g), 8 mL de anhídrido acético y 24 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 2 h. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 20,4 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 18

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 500 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (110,3 g), 40 mL de anhídrido acético y 120 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 2 h. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 107,5 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 19

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 500 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (223,5 g), 80 mL de anhídrido acético y 240 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 2 h. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 220,1 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

Ejemplo 20

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 1000 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (331,09 g), 120 mL de anhídrido acético y 360 mL de metanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 4 h. El sólido

ES 2 345 430 A1

se recuperó por filtración al vacío y se lavó con metanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 305,3 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

5

Ejemplo 21

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 1000 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (330,02 g), 120 mL de anhídrido acético y 360 mL de mostanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 4 h. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con mostanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 412,2 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

15

Ejemplo 22

El procedimiento se llevó a cabo en un reactor tanque agitado de 2000 ml de capacidad. Se introdujo en el mismo ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (661,3 g), 240 mL de anhídrido acético y 720 mL de etanol. El sistema se agitó a 200 rpm 1 h a 22°C y 4 h a reflujo. A continuación se enfrió con un baño de agua-hielo durante 4 h. El sólido se recuperó por filtración al vacío y se lavó con etanol frío. Finalmente, y después de secar al vacío el sólido en un desecador, se recuperaron 663,4 g de una mezcla de ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio.

25

Dicha mezcla resultante es un polvo blanco con $[\alpha]_D^{20}$ (HCl 1M) = -109° y presenta un cromatograma y unos espectros de masas como los que se indican en las figuras.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico **caracterizado** por el hecho de que comprende una única etapa sintética de:

- mezclar, a una temperatura entre 20 y 120°C, un ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico de origen sintético y un anhídrido de ácido carboxílico, opcionalmente en presencia de un disolvente polar,

en el que la proporción molar de ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico con respecto al derivado de ácido carboxílico es de 0,5 a 1.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que el disolvente polar utilizado es etanol, metanol o mostanol.

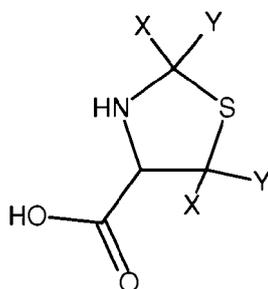
3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** por el hecho de que el disolvente polar utilizado es etanol.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la proporción molar de ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico con respecto al derivado de ácido carboxílico es de 0,8 a 1.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que dicho procedimiento se realiza a una temperatura entre 40 y 85°C.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** por el hecho de que el anhídrido de ácido carboxílico utilizado es anhídrido acético.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que se utiliza el ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico, donde X = Y = H.



8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** por el hecho de que la mezcla obtenida está formada por el ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico y acetato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio, donde X, Y = H, ZCO = CH₃CO y ZCOO⁻ = CH₃COO⁻.

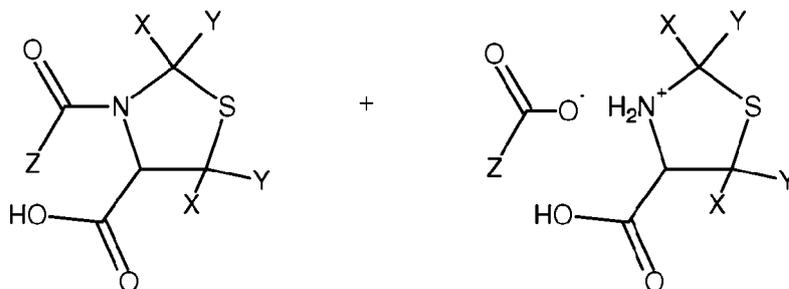


FIGURA 1

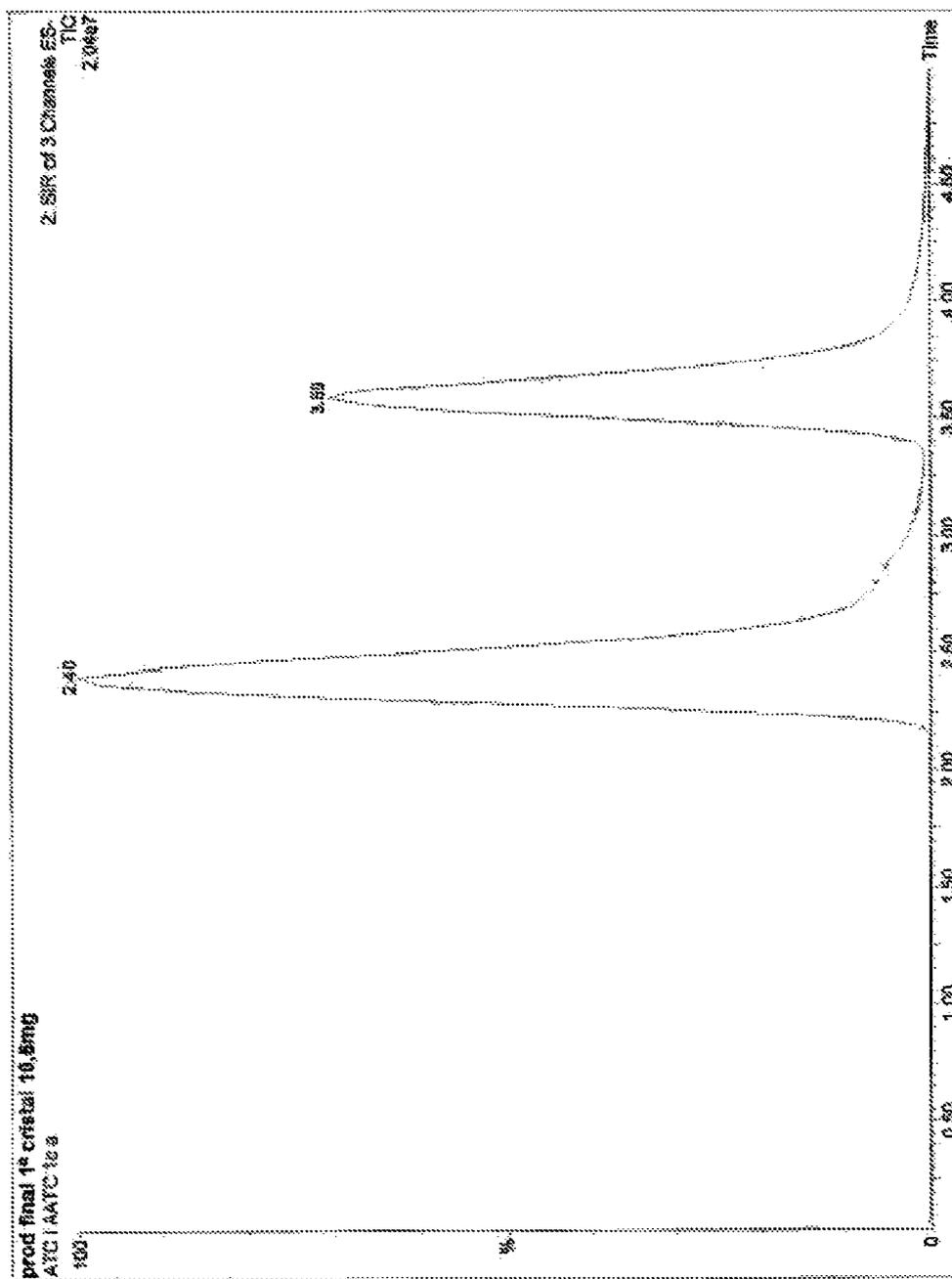


FIGURA 2

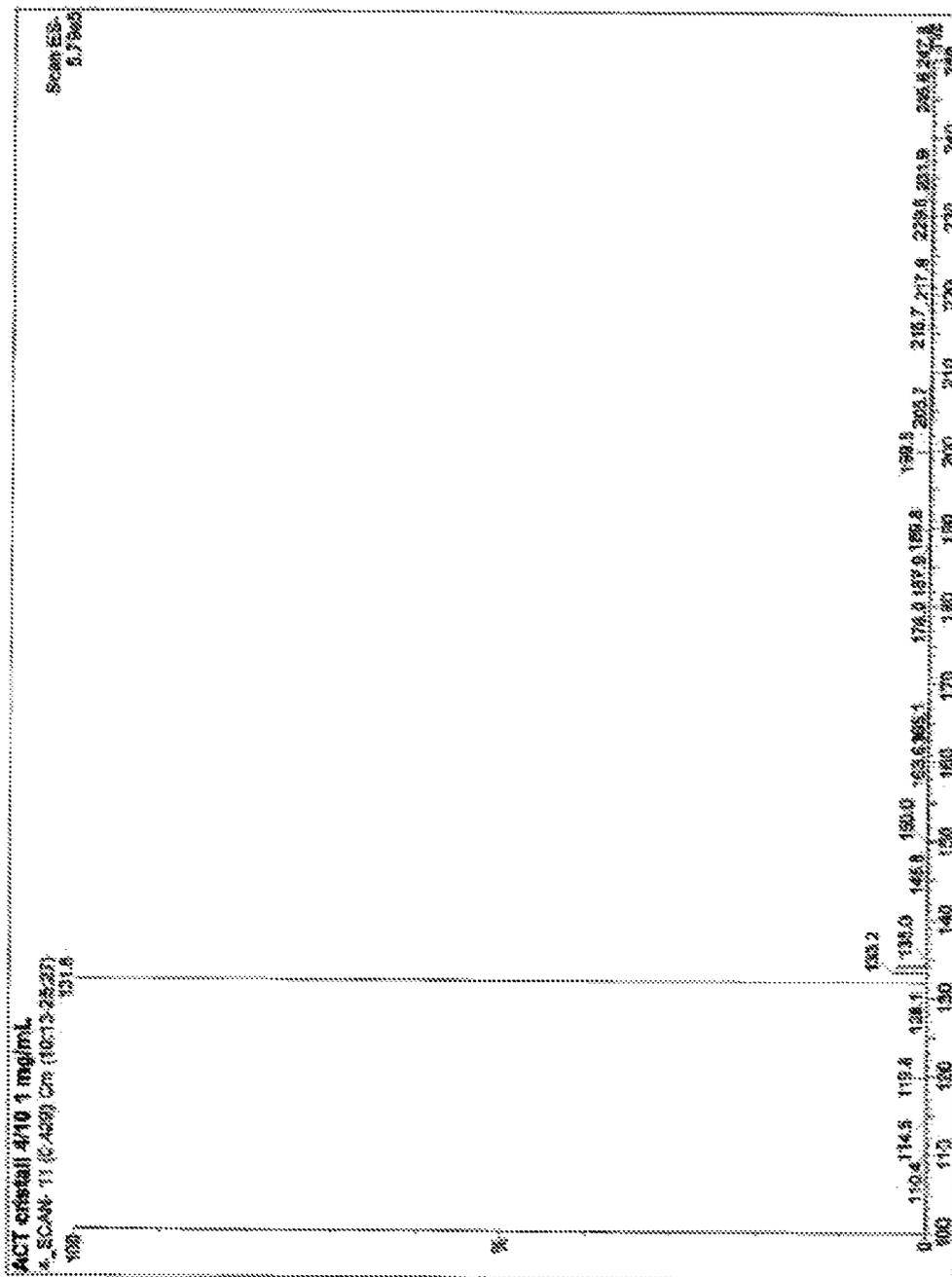


FIGURA 3

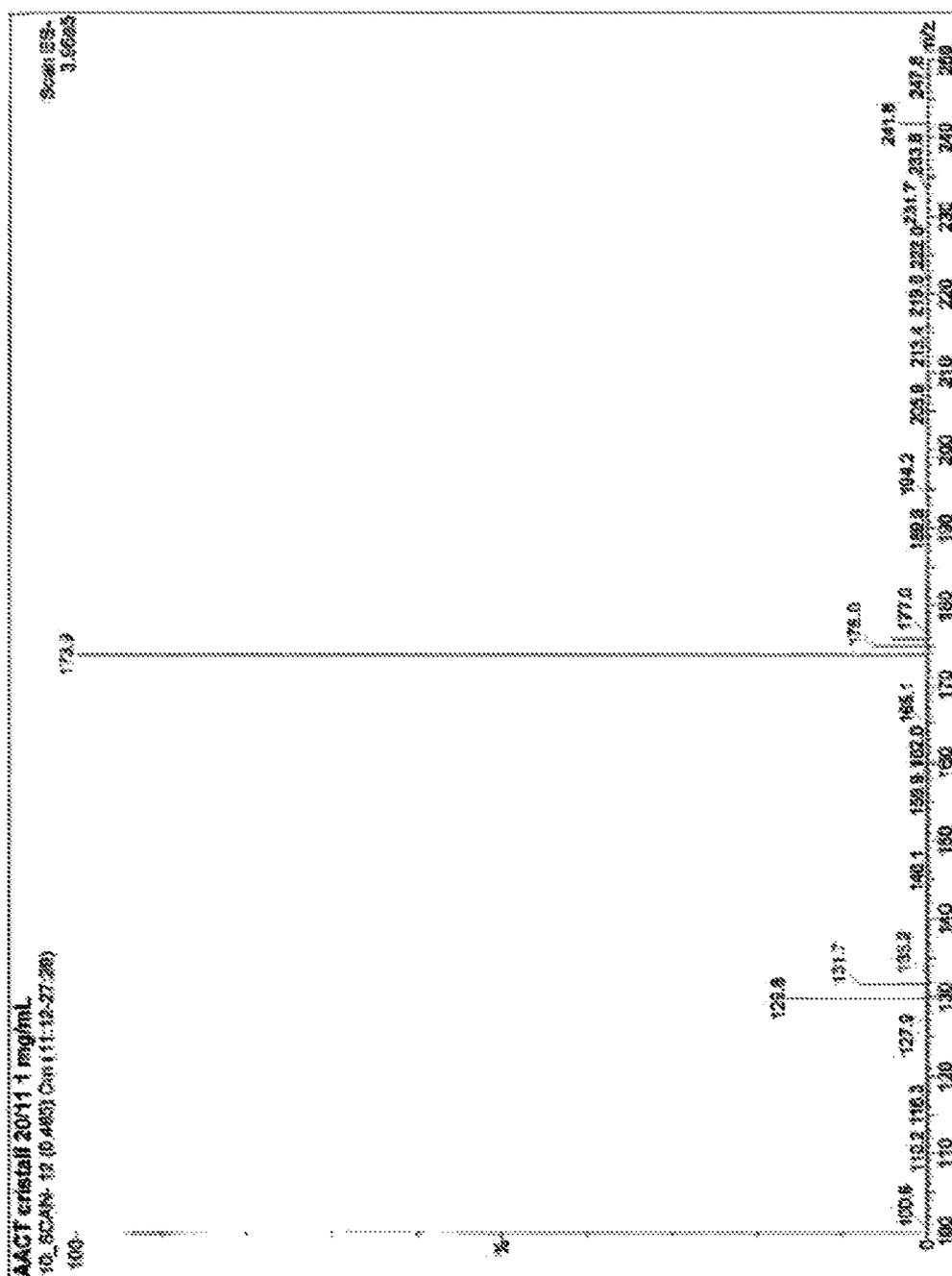
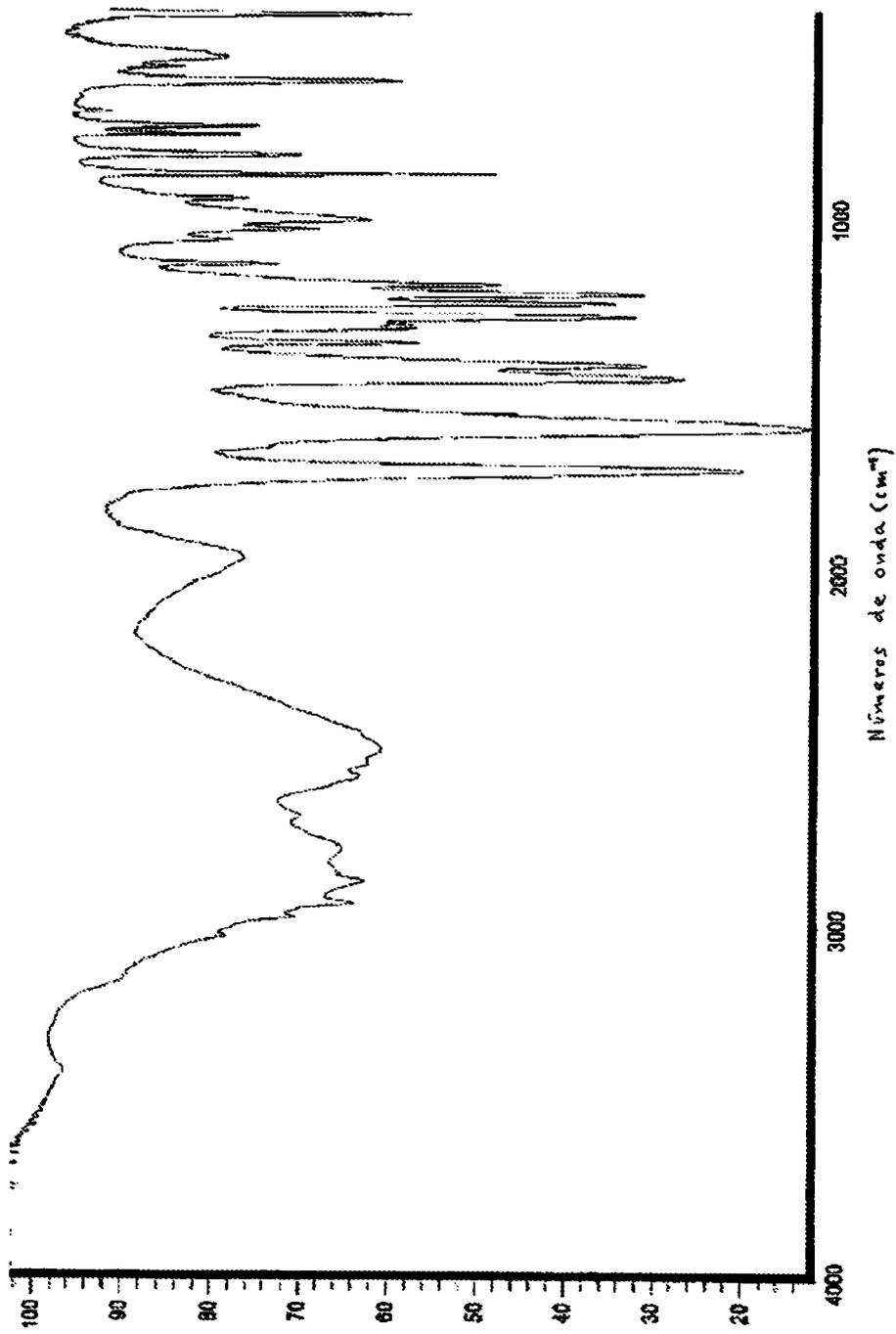


FIGURA 4





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 345 430

② Nº de solicitud: 201090033

③ Fecha de presentación de la solicitud: 17.11.2008

④ Fecha de prioridad: 23.11.2007

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07D 277/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	S. RATNER et al., "Action of formaldehyde on cysteine", Journal American Chemical Society, 1937, vol. 59, páginas 200-206, ver página 204.	1-8
X	FR 1559851 A (SOCIETE CIVILE ETUDES ET RECHERCHES MEDICALES APPLIQUEES) 14.03.1969, ejemplo 1.	1-8
X	W. K. ANDERSON et al., "Synthesis, chemical reactivity, and antileukemic activity of 5-substituted 6,7-bis(hydroxymethyl) pyrrolo[1,2-c]thiazole bis-carbamates and the corresponding sulfoxides and sulfones", Journal Medicinal Chemistry, 1987, vol. 30, nº 11, páginas 2109-2115, ver preparación del compuesto 3b, página 2112.	1,4-6,8
X	US 6605608 B1 (T. SEKO et al.)12.08.2003, ejemplo 5, columnas 223-224.	1-4,8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

29.07.2010

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.07.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-8	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	J. Am. Chem. Soc, 1937, vol. 59, páginas 200-206	1937
D02	FR 1559851 A	1969
D03	J. Med. Chem., 1987, vol. 30, nº 11, páginas 2109-2115	1987
D04	US 6605608 B1	2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a la preparación de mezclas de carboxilato de 4-carboxi-1,3-tiazolidinio y ácido N-acil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico a partir del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico y un anhídrido de ácido carboxílico en una proporción molar de 0,5-1, y opcionalmente en presencia de un disolvente polar. El otro componente de la mezcla corresponde a la sal del producto de partida sin reaccionar.

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más próximo a la invención, divulga la formación del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico a partir de la reacción de cisteína y formaldehído, así como la reacción de dicho ácido con anhídrido acético en agua, dando el correspondiente derivado N-acetilado. También en D01 se describe la acetilación de la sal sódica del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico con anhídrido acético en agua y NaOH (ver página 204, columna 1). El procedimiento descrito en D01 difiere de la invención en que en esta última la presencia del disolvente polar es opcional.

El documento D02 divulga el proceso de acilación del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico mediante reacción con un derivado de ácido (anhídrido o cloruro de ácido), opcionalmente en presencia de una base que forme el carboxilato correspondiente. En concreto, en el ejemplo 1 se divulga la preparación del ácido N-acetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico mediante reacción del ácido con anhídrido acético en agua en presencia de hidróxido sódico (ver columnas 1 y 2). También en este caso la acilación se lleva a cabo en un disolvente polar.

El documento D03 divulga la preparación de un derivado N-acilado del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico, en particular el N-(3,4-diclorobenzoil) derivado, por reacción del ácido tiazolidincarboxílico con cloruro de 3,4-diclorobenzoil en agua y en presencia de NaOH (ver página 2112, compuesto 3b). En este caso se emplea un cloruro de ácido en lugar del anhídrido.

El documento D04 divulga, de forma similar al anterior, la preparación del N-(3-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico por reacción de ácido correspondiente con carbonato de di-tercbutilo, en este caso en etanol y una solución acuosa de NaOH (ver columnas 223-224, ejemplo 5). También el procedimiento descrito en D04 difiere de la invención en el uso de un disolvente polar y un agente de acilación diferente.

En consecuencia, el proceso de N-acilación del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico utilizando un anhídrido de ácido y sin disolvente, tal como se recoge en la reivindicación 1 de la solicitud, se puede considerar nuevo (Artículo 6.1 LP 11/1986).

El problema técnico que plantea la solicitud es proporcionar una mezcla del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico N-acetilado y la correspondiente sal del producto de partida. La solución propuesta en la solicitud supone utilizar como agente de acilación un anhídrido de ácido en una proporción molar determinada respecto al ácido.

La utilización de un derivado de ácido (anhídrido o cloruro) para la N-acilación del ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico o su correspondiente carboxilato derivado, como lo divulgado en los documentos citados D01-D04, es una técnica conocida y por lo tanto, obvia para un experto en la materia, así como las modificaciones en otras condiciones de reacción como el disolvente. Además, a partir de lo divulgado en D01 resultaría obvio para un experto en la materia el hecho de reducir la proporción molar de ácido tiazolidincarboxílico respecto al agente de acilación con objeto de obtener una acetilación parcial del mismo, de forma que quede parte del ácido de partida en el medio de reacción, el cual en presencia de la base estará formando la correspondiente sal. Por lo tanto, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-8 se considera que no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 LP).