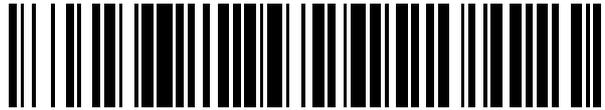


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 160**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2005 E 05814281 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **12.09.2007 EP 1832578**

54 Título: **Método para producir un derivado de tiocarbamato**

30 Prioridad:

10.12.2004 JP 2004358847

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

08.02.2013

73 Titular/es:

**ZENYAKU KOGYO KABUSHIKIKAISHA (100.0%)
2-9 NIHONBASHI-MUROMACHI 3-CHOME CHUO-
KU
TOKYO 103-0022, JP**

72 Inventor/es:

**SAKATO, MITSUO;
TERADA, SUMIO;
SAITOH, KENICHI y
WATANABE, TETSUO**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 160 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

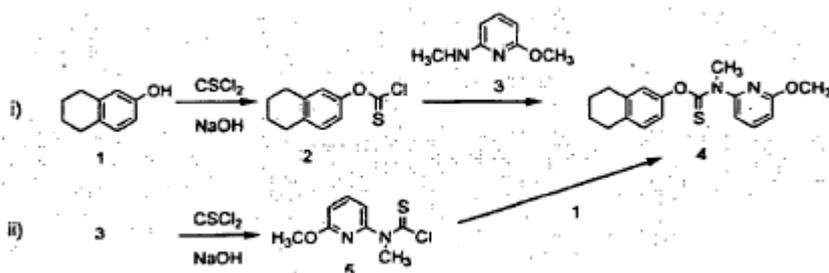
CAMPO TÉCNICO

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un método para producir O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamatos representados por la fórmula general (I), que son compuestos que son útiles como medicamentos tales como medicaciones para tratar pie de atleta, como productos agroquímicos tales como herbicidas, o como intermediarios de ellos. En particular, el O-(5,6,7,8- tetrahidro-2-naftil) N-(6-metoxi-2-piridil)-N-metiltiocarbamato se conoce por ser un compuesto que es útil como medicación para tratar pie de atleta.

TÉCNICA ANTERIOR

10 **[0002]** Los métodos convencionales de producir O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamatos tales como el O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil) N-(6-metoxi-2-piridil)-N-metiltiocarbamato indicado por la siguiente Fórmula (4) han incluido un método de reaccionar tetrahidro-2-naftol (1) con tiofosgeno para sintetizar tetrahidro-2-naftilclorotioformato, induciendo luego una reacción con 6-metoxi-2-metilaminopiridina (3) como se indica por el esquema de reacción i), y un método de reaccionar 6-metoxi-2-metilaminopiridina (3) y tiofosgeno para sintetizar N-(6-metoxi-2-piridil)-N-metiltiocarbamoil cloruro (5), induciendo luego una reacción con tetrahidro-2-naftol (1) como se indica por el esquema de reacción ii) (ver Documento de Patente 1).

[0003]

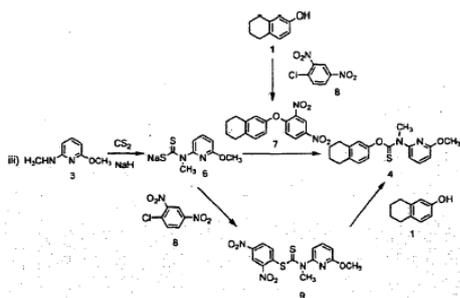


20 Sin embargo, estos métodos implican el uso de tiofosgeno, un compuesto altamente tóxico que debe producirse y usarse bajo condiciones estrictamente controladas para asegurar la seguridad de los trabajadores, y cuyo transporte está limitado. En consecuencia, los procesos industriales que usan tiofosgeno pueden considerarse muy inconvenientes.

25 **[0004]** Por esta razón, se han propuesto varios métodos que no usan tiofosgeno. Entre ellos, son útiles los métodos que usan disulfuro de carbono porque se realizan de forma segura y barata (ver Documento de Patente 2 y Documento de Patente 3).

30 **[0005]** Es decir, como se indica por el siguiente esquema de reacción iii), se induce una reacción entre 6-metoxi-2-metilaminopiridina (3) y disulfuro de carbono para obtener ditiocarbamato de sodio (6), que se hace luego reaccionar con tetrahidronaftil-(2,4-dinitrofenil) éter (7) para obtener el compuesto objetivo (4). Alternativamente, se induce una reacción entre ditiocarbamato de sodio (6) y 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (8) para obtener un éster activo de ácido ditiocarbámico (9), que se hace luego reaccionar con tetrahidronaftol (1) para obtener el compuesto objetivo (4).

[0006]



Documento de Patente 1: JP-B S61-30671

Documento de Patente 2 : JP-B H6-35442

Documento de Patente 3 : JP-B H6-74250

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Problemas a resolver con la Invención

5 **[0007]** Sin embargo, los métodos del Documento de Patente 2 y Documento de Patente 3 requieren etapas de producción de intermediarios (7) y (9) que tienen 2,4-dinitrofenil como grupos salientes. Adicionalmente, tras realizar ensayos de seguimiento sobre los métodos divulgados en las patentes anteriores, no sólo no dieron como resultado los rendimientos indicados en las especificaciones de patente, sino que también tuvieron escasa reproducibilidad. Adicionalmente, la eliminación del 2,4-dinitrofenol generado después de la reacción creó un problema en la etapa de purificación final del compuesto objetivo.

10 **[0008]** Los presentes inventores realizaron una diligente investigación dirigida a superar los inconvenientes mencionados para conseguir un método para producir el compuesto de forma segura y económica y en pocas etapas. Como resultado, descubrieron que mientras que una reacción entre la sal metálica alcalina de ácido tiocarbámico 6-alcoxi-2-alquilaminopiridina de la fórmula general (III) siguiente y un fenol de la fórmula general (IV) no progresa convencionalmente ni después de calentar a al menos 100 °C, el O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato puede ser eficientemente obtenido en una única etapa bajo condiciones suaves, por adición de un halometano de la fórmula general (V).

Medios para resolver los Problemas

20 **[0009]** En otras palabras, la presente invención ofrece un método industrialmente ventajoso de producir O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato, en el que se induce una, en la presencia de un halometano de fórmula general (V), entre un fenóxido obtenido al tratar un fenol de fórmula general (IV) con una base en un disolvente, y una sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-ácido alquilditiocarbámico de fórmula general (III) obtenida por inducción de una reacción entre la 6-alcoxi-2-alquilaminopiridina de la fórmula general (II) con disulfuro de carbono en la presencia de una base como se muestra en el siguiente esquema de reacción iv), o una sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-ácido alquilditiocarbámico de la anterior fórmula general (III) obtenida por otro método.

25 **[0010]**



(en la que R1 y R2, independientemente entre sí, significan grupos alquilo C1-C4, Ar significa un grupo arilo, M significa un metal alcalino, X e Y significan diferentes átomos halógenos, m significa 0, 1 or 2, n significa 0, 1 or 2, y m + n = 2).

30 **[0011]** Mientras el método de producción de la presente invención se indica por el anterior esquema de reacción, los significados y Ejemplos de la terminología usada para definir los símbolos en el esquema se describirán a continuación.

[0012] "C1-C4", cuando no se limitan de otra forma, se refieren a la presencia de 1-4 átomos de carbono.

[0013] Ejemplos de "C1-C4 grupos alquilo" incluyen grupos alquilo normales or ramificados tales como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil y tert-butil, entre los que metil es particularmente preferible.

[0014] Ejemplos de "metales alcalinos" incluyen sodio, y similares.

35 **[0015]** Ejemplos de "átomos de halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0016] Ejemplos de "grupos arilo" incluye grupos tetrahidronaftil, o grupos fenil sustituidos opcionalmente por un grupo alquilo C1-C4.

40 **[0017]** Según un primer método de la presente invención, el compuesto de la fórmula general (III) puede usarse como el material de partida para sintetizar la sustancia objetivo en una única etapa, y según un segundo método de la presente invención, el compuesto de la fórmula general (II) puede usarse como el material de partida para sintetizar la sustancia objetivo en dos etapas. Adicionalmente puede considerarse que el anterior segundo método está caracterizado por introducción selectiva de la fuente de azufre del disulfuro de carbono como grupos tiocarbonilo. Además, la más importante característica de la presente invención es que una reacción de construcción de carbamato, que no progresa cuando se usa sólo el compuesto de la fórmula general (III), el compuesto de la fórmula general (IV), una base y un disolvente, se hace progresar eficientemente con la adición de halometano.

45

5 **[0018]** Como base usada para la ditiocarbamilación en la etapa A de la presente invención, es posible usar hidruro de sodio, amida de sodio, hidruro de litio aluminio, borohidruro de sodio, amida de litio, hidruro de litio, hidruro de potasio o similares. Se pueden conseguir buenos resultados usando equivalente de 1.0-1.1 veces de ambos disulfuro de carbono y la base para con la 6-alcoxi-2-alquilaminopiridina de la fórmula general (II). Con una fracción molar de menos que 1.0, el rendimiento es escaso, y con una fracción molar de más que 1.1, los efectos no se mejoran, y no es económica. Como disolvente, es posible usar éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF) y dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido.

10 **[0019]** La temperatura de reacción debería normalmente mantenerse en el intervalo de unos 0-50 °C, preferiblemente en el intervalo de unos 5-25 °C. Si la temperatura es demasiado baja, la velocidad de reacción es lenta, y si la temperatura es demasiado alta, pueden ocurrir reacciones secundarias, reduciendo así el rendimiento. Aunque la sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N- ácido alquilditiocarbámico obtenida por la reacción puede ser aislada, puede usarse también en la siguiente etapa sin aislamiento, mientras aún en la solución de reacción.

15 **[0020]** A continuación, en la etapa B, se induce una reacción entre la sal metálica alcalina de ácido ditiocarbámico obtenido por la reacción anteriormente descrita y los fenoles, por lo que puede fácilmente producirse la sustancia objetivo O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato.

[0021] En cuanto al fenol, es posible usar un tetrahidronaftol o un fenol sustituidos opcionalmente por un grupo alquilo C1-C4 como se ha indicado en la definición de Ar en la fórmula general (IV).

20 **[0022]** Se pueden conseguir buenos resultados usando equivalente de 1.0-1.1 veces del fenol para con la sal metálica alcalina de ácido ditiocarbámico. Con una fracción molar de menos que 1.0, el rendimiento es escaso, y con una fracción molar de más que 1.1, los efectos no se mejoran, y no es económica.

25 **[0023]** Antes de la reacción con la sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N- ácido alquilditiocarbámico, los fenoles se tratan con una cantidad equivalente de una base para formar un fenóxido. La base usada en este caso puede ser hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de litio, amida de sodio o similares, entre los que se prefieren hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Cuando los fenóxidos generados en el sistema de reacción son estables, es posible usar los que han sido producido de antemano.

30 **[0024]** Adicionalmente, el halometano usado para activar la reacción puede ser diclorometano, dibromometano, diiodometano, bromoclorometano o similares, entre los que se prefieren diclorometano y dibromometano por sus rendimientos y por razones económicas. La cantidad del halometano usado debería preferentemente ser 1.0-2.0 veces equivalente de la sal metálica alcalina del ácido ditiocarbámico, y el uso de una cantidad mayor no da mejores resultados en cuanto a rendimiento.

[0025] Aunque el disolvente de la reacción puede ser DMF, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, piridina, quinolina, una mezcla de ellos, DMF es particularmente preferido.

35 **[0026]** Dado que la reacción es exotérmica, la temperatura de reacción debería mantenerse preferiblemente dentro del intervalo de unos 10-50 °C.. Si la temperatura es demasiado baja, la velocidad de reacción es lenta, y si la temperatura es demasiado alta, pueden ocurrir reacciones secundarias, reduciendo así el rendimiento.

40 **[0027]** La 6-alcoxi-2-alquilaminopiridina de la fórmula general (II) que es el material de partida de la presente invención es un compuesto que se conoce generalmente por publicaciones, fácilmente producible por reacción de 2,6-dicloropiridina con alquilamina, luego con un alcohol en presencia de una base, y también está disponible como un producto comercial.

45 **[0028]** Por otra parte, la presente invención no se limita a la anterior realización, y el O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato representado por la fórmula general (I) puede ser eficientemente producida como antes se ha descrito, incluso cuando se usa una sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N- ácido alquilditiocarbámico obtenida por un método distinto de la etapa A del esquema de reacción iv).

Efectos de la Invención

50 **[0029]** El método de la presente invención añade una nueva etapa de usar un fenol, una base y un halometano con una sal metálica alcalina de ácido ditiocarbámico, en lugar de usar el altamente tóxico tiofosgeno, como fuente de azufre, en la producción de O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato que es útil como un medicamento, un producto agroquímico o un intermediario de los mismos, ofreciendo por ello un método de producción que es más seguro y tiene menos etapas que los métodos de producción convencionales. La invención está particularmente caracterizada por el descubrimiento de que una reacción que no progresa convencionalmente puede hacerse progresar eficientemente bajo condiciones suaves con el uso de un halometano.

Modos Mejores de Poner en Práctica la Invención

[0030] A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no debe interpretarse como estando limitada a estos Ejemplos.

EJEMPLO 1

1) Producción de ditiocarbamato de sodio 6-metoxi-2-metilaminopiridina

5 **[0031]** Se disolvió 6-metoxi-2-metilaminopiridina (25,6 g, 0.185 mol) en 120 ml de THF deshidratado, y se añadió hidruro de sodio 60% (7,4 g, 0.185 mol). Esto fue luego sometido a reflujo durante 1 hora, y cuando llegó a ser transparente, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió disulfuro de carbono (14,1 g, 0.185 mol) por goteo a esta solución, que fue luego agitada durante dos horas a temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de hexano y se continuó agitando hasta que precipitaron cristales. Los cristales precipitados se filtraron, luego se lavaron con 200 ml de hexano, y se secaron durante la noche in un desecador para obtener 43,6 g (rendimiento 99.7%) del compuesto titulado en forma de un polvo amarillo pálido.

2) Producción de O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil) N-(6-metoxi-2-piridil)-N-metiltiocarbamato

15 **[0032]** Se disolvió 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (1,48 g, 10 mmol) en 10 ml de DMF, tras lo cual se añadió hidróxido de sodio triturado (0,60 g, 15 mmol), luego se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ditiocarbamato de sodio 6-metoxi-2-metilaminopiridina (2,36 g, 10 mmol) y el resultado se agitó durante 10 minutos. La solución se enfrió con hielo a 10 °C, y se añadió dibromometano (1,74 g, 10 mmol) por goteo durante 5 minutos, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de etil acetato a la solución de reacción para extraer, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró el sulfato de magnesio. Tras concentrar el filtrado a presión reducida, se obtuvo un residuo aceitoso. Ésta se purificó por cromatografía de columna (hexano : etil acetato = 20 : 1), para obtener 1,91 g (rendimiento 58%) del compuesto titulado en forma de cristales incoloros.

Punto de Fusión: 99-100 °C

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,77 (4H, bs), 2,75 (4H, bs), 3,75 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,78-7,08 (4H, m), 7,64 (1H, t, J = 8,0 Hz)

25 IR (KBr) cm⁻¹: 1603, 1460, 1413, 1369, 1325, 1262, 1175, 1035, 808, 785

MS m/z: 328 (M⁺)

EJEMPLOS 2-9

30 **[0033]** Varios O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamatos se obtuvieron induciendo reacciones con el ditiocarbamato de sodio 6-metoxi-2-metilaminopiridina producido en el anterior Ejemplo 1, 1) (etapa A) bajo las mismas condiciones que en los Ejemplos 1, 2) anteriormente descritos y 2) aparte del hecho de que los fenoles de la fórmula general (IV), halometanos de la fórmula general (V) y bases usados en el anterior Ejemplo 1, 2) (etapa B) fueron cambiados como se muestra en la Tabla 1. Los datos espectrales etc. de los compuestos resultantes se muestran abajo.

[0034]

Ex. No.	ArOH	Halometano	Base	Rendimiento
2		CH ₂ Cl ₂	NaH	58%
3	*	CH ₂ Cl ₂	NaOH	55%
4	*	CH ₂ Br ₂	NaH	58%
5	*	CH ₂ BrCl	NaH	54%
6	*	CH ₂ BrCl	NaOH	52%
7	*	CH ₂ I ₂	NaH	42%
8		CH ₂ Cl ₂	NaH	62%
9		CH ₂ Cl ₂	NaH	57%

35

Compuesto de Ejemplo 8

[0035] Punto de Fusión: 79-81 °C

ES 2 395 160 T3

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01-7,10 (3H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,25-7,27 (2H, m), 7,62 (1H, t, J = 8 Hz)

IR (KBr) cm⁻¹: 1605, 1463, 1414, 1369, 1328, 1265, 1171, 1018, 792, 771, 688

MS m/z: 274 (M⁺)

5 Compuesto de Ejemplo 9

[0036] Punto de Fusión: (aceite)

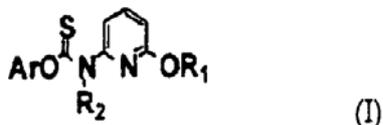
NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,30 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,90 (1H, br), 7,00 (1H, t, J = 8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 8 Hz)

IR (KBr) cm⁻¹: 1605, 1463, 1412, 1364, 1327, 1265, 1178, 1026, 783

10 MS m/z: 288 (M₊)

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato representado por la fórmula general (I):



5 (en la que R1 y R2, independientemente entre sí, denotan grupos alquilo C1-C4 y Ar denota un grupo arilo), **caracterizado por** comprender las etapas de tratar un fenol representado por la fórmula general (IV):



(en la que Ar es como se ha definido anteriormente) con una base en un disolvente, añadir a ello una sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-ácido alquilditiocarbámico representado por la fórmula general (III):

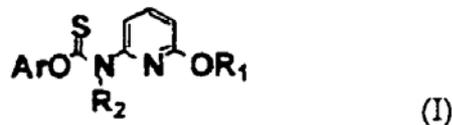


10 (en la que R1 y R2 son como se ha definido anteriormente, y M denota un metal alcalino) y un halometano representado por la fórmula general (V):



(en la que X y Y denotan diferentes átomos de halógeno, m denota 0, 1 o 2, n denota 0, 1 o 2, y m + n = 2), y dejar reaccionar para producir dicho O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato representado por la fórmula general (I).

15 2. Un método de producción an O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato representado por la fórmula general (I):



(en la que R1 y R2, independientemente entre sí, denotan grupos alquilo C1-C4 y Ar denota un grupo arilo), **caracterizado por** comprender:

20 (Etapa A) una etapa de hacer reaccionar un 6-alcoxi-2-alquiloaminopyridine representado por la fórmula general (II):



(en la que R1 y R2 son como se han definido anteriormente) con disulfuro de carbono en presencia de una base, para producir una sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-ácido alquilditiocarbámico representada por la fórmula general (III):



25 (en la que R1 y R2 son como se han definido anteriormente, y M denota un metal alcalino); and (Etapa B) una etapa de tratar un fenol representado por la fórmula general (IV):



(en la que Ar es como se ha definido anteriormente) con una base en un disolvente, añadir a ello dicha sal metálica alcalina de N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-ácido alquilditiocarbámico representado por la fórmula general (III) y un halometano representado por la fórmula general (V):



- 5 (en la que X y Y denotan diferentes átomos de halógeno, m denota 0, 1 o 2, n denota 0, 1 o 2, y $m + n = 2$), y dejar reaccionar para producir dicho O-aril N-(6-alcoxi-2-piridil)-N-alquiltiocarbamato representado por la fórmula general (I).
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que ambos R1 y R2 son grupos metilo.
- 10 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que Ar es un grupo tetrahidronaftilo, o un grupo fenilo optionalmente sustituido por un grupo alquilo C1-C4.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que M es sodio.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el halometano de la fórmula general (V) es CH_2Cl_2 , CH_2Br_2 , CH_2I_2 o CH_2BrCl .
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base en la etapa A es hidruro de sodio.
- 15 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el disolvente usado en la reacción de la sal metálica alcalina de ácido ditiocarbámico representada por la fórmula general (III) para dar el compuesto de fórmula general (I) es N,N-dimetilformamida.