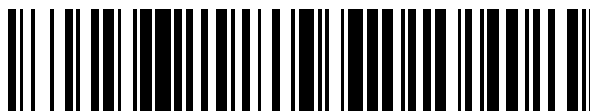


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 979**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 307/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2007 E 07706314 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 1985614**

54 Título: **Procedimiento mejorado de producción de derivado de nitroguanidina**

30 Prioridad:

10.02.2006 JP 2006033941

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

21.01.2014

73 Titular/es:

**MITSUI CHEMICALS AGRO, INC. (100.0%)
5-2, HIGASHI-SHIMBASHI 1 CHOME
MINATO-KU, TOKYO 105-7117, JP**

72 Inventor/es:

**KAMEKAWA, HISATO;
MIYASHITA, TOMOTAKA;
KATSUTA, HIROYUKI y
KITASHIMA, TOSHIO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 438 979 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).

[0009]

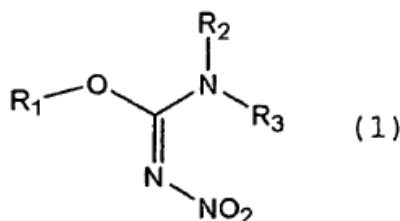
- Documento de Patente 1: patente japonesa abierta a inspección pública N° 1990-288860;
 Documento de Patente 2: patente japonesa abierta a inspección pública N° 1991-157308;
 5 Documento de Patente 3: patente japonesa abierta a inspección pública N° 1991-291267;
 Documento de Patente 4: patente japonesa abierta a inspección pública N° 1995-179448;
 Documento de Patente 5: patente japonesa abierta a inspección pública N° 1998-120666 (WO 97/00867);
 Documento de Patente 6: patente japonesa abierta a inspección pública N° 2000-103776 (EP-A-0 974 579).

10 Divulgación de la invención

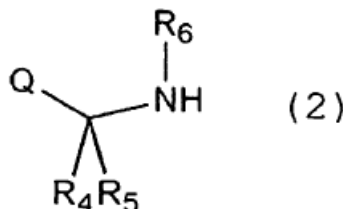
[0010] Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento industrialmente ventajoso de producción de derivados de guanidina que tengan una actividad insecticida, superando los problemas previos de la técnica anterior. Es decir, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado de
 15 producción de diversos derivados de guanidina que tengan una actividad insecticida con una alta selectividad y un alto rendimiento, usando a la vez intermediarios de nitroisourea de bajo coste.

[0011] Para conseguir los anteriores objetos, los presentes inventores han estudiado exhaustivamente un procedimiento de producción de derivados de nitroguanidina representados por la fórmula general (3) (denominados
 20 de aquí en adelante el compuesto (3) en algunos casos) o una sal de los mismos.

[0012] Como resultado de ello, los presentes inventores han encontrado un procedimiento de producción de los derivados de nitroguanidina anteriormente mencionados representados por la siguiente fórmula general (3), en el que se hacen reaccionar derivados de nitroisourea representados por la siguiente fórmula general (1) (denominados
 25 de aquí en adelante el compuesto (1) en algunos casos), o una sal de los mismos, y aminas representadas por la siguiente fórmula general (2) (denominadas de aquí en adelante derivados de amina (2) en algunos casos), o una sal de las mismas, en presencia de una base en una solución acuosa en la cual se disuelve cloruro sódico a no menos de un 50 % de su solubilidad de saturación,

30 **[0013]**

[0014] en el cual, en la fórmula (1), R₁ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; R₂ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y R₃ representa un átomo de
 35 hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

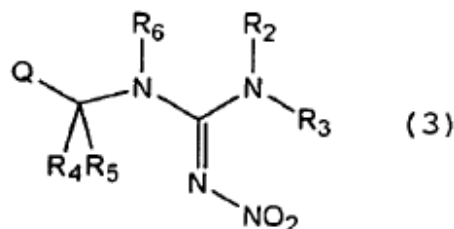
[0015]

40 **[0016]** en el cual, en la fórmula (2), R₄, R₅ y R₆ representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Q representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos uno de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede estar sustituido con un átomo de halógeno, siendo el grupo heterocíclico un grupo piridilo, un grupo piridin-N-
 45 tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrol, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirazolilo o un grupo tetrazolilo;

piridilo, un grupo piridin-*N*-óxido, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazilo, un grupo furilo, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tienilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrol, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirazolilo o un grupo tetrazolilo);

5

[0027]

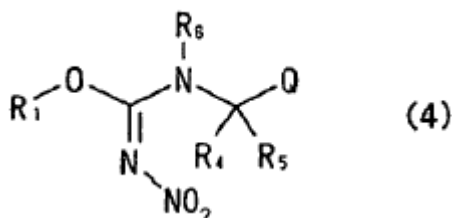


[0028] en el cual, en la fórmula (3), R_2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 , R_4 , R_5 y R_6 representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Q representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos uno de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede estar sustituido con un átomo de halógeno. (El grupo heterocíclico de la presente memoria representa lo mismo que se ha descrito anteriormente).

[0029] El procedimiento de la presente invención hace posible la supresión de la descomposición del material de partida llevando a cabo la reacción en una solución acuosa en la cual se disuelve cloruro sódico a no menos de un 50 % de su solubilidad de saturación, y además la supresión de la generación de subproductos tales como derivados de nitroisourea representados por la siguiente fórmula general (4) llevando a cabo la reacción en presencia de una base,

20

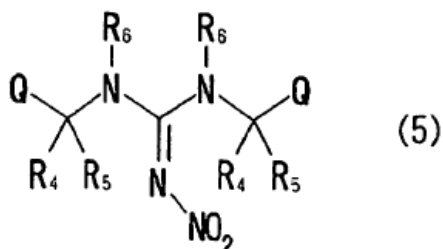
[0030]



[0031] en el cual, en la fórmula (4), R_1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 , R_5 y R_6 representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Q representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos uno de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede estar sustituido con un átomo de halógeno. (El grupo heterocíclico de la presente memoria representa lo mismo que se ha descrito anteriormente).

[0032] Es particularmente importante suprimir la generación de los derivados de nitroisourea de fórmula general (4), debido a que los derivados de nitroisourea se convierten en derivados de nitroguanidina representados por la fórmula general (5), que es difícil de eliminar durante la reacción,

30



[0033] en el cual, en la fórmula (5), R_1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 , R_5 y R_6 representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Q representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos uno de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede estar sustituido con un átomo de halógeno. (El grupo heterocíclico de la presente memoria representa lo mismo que se ha descrito anteriormente).

35

[0034] Esto permite al procedimiento de la presente invención obtener los derivados de nitroguanidina deseados, o una sal de los mismos, en un alto rendimiento en comparación con la técnica anterior y, al mismo tiempo, reducir una carga de purificación. De este modo, el procedimiento de producción de la presente invención es excelente en cuanto a la productividad, la sostenibilidad ambiental y la eficiencia económica, y es útil como procedimiento de producción industrial.

[0035] La sal del compuesto (3), el compuesto (1) y los derivados de amina (2) puede ser una sal permitida industrialmente y los ejemplos de la misma incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico; y sales de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico. De estas sales, se usan preferentemente el clorhidrato y el sulfato.

[0036] En concreto, la reacción se puede realizar según el siguiente procedimiento. Los derivados de amina (2) son compuestos conocidos y se pueden producir, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el documento DE 3727126A, la patente japonesa abierta a inspección pública N° 1993-286936, la patente japonesa abierta a inspección pública N° 1995-179448, el documento EP 446913A o la patente japonesa abierta a inspección pública N° 1992-21674.

[0037] Los derivados de amina (2), o una sal de los mismos, se usan en una cantidad de 0,8 a 10 equivalentes molares, y preferentemente de 0,9 a 1,5 equivalentes molares, basándose en el compuesto (1) o una sal del mismo. Al llevar a cabo la reacción en el intervalo anterior, se puede suprimir la generación de subproductos con eficiencia y, al mismo tiempo, la reacción de los derivados de amina (2), o una sal de los mismos, y el compuesto (1), o una sal del mismo, se puede llevar a cabo selectivamente. Así, los derivados de guanidina se pueden obtener en un alto rendimiento.

[0038] Al llevar a cabo la reacción en presencia de una base, se puede suprimir la reacción secundaria con el grupo amino, y la selectividad de la reacción se puede mejorar. Como dicha sustancia básica, se pueden usar, por ejemplo, bases inorgánicas tales como carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio), hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) e hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de calcio). En la presente invención, se pueden seleccionar y usar uno o más tipos de estas sustancias. Estas bases se pueden seleccionar y usar adecuadamente en el intervalo de 0,05 a 5 equivalentes molares, basándose en el compuesto (1).

[0039] Al llevar a cabo la reacción en suspensión del compuesto (1) en una solución acuosa en la cual se disuelve cloruro sódico a no menos de un 50 % de su solubilidad de saturación, la descomposición del compuesto (1) se puede suprimir, pudiéndose mejorar el rendimiento de la reacción. La cantidad de cloruro sódico se puede seleccionar adecuadamente del intervalo del 50 al 100 % de su solubilidad de saturación, pero se selecciona preferentemente del intervalo del 70 al 100 % de su solubilidad de saturación desde el punto de vista de los efectos anteriores. Dicho sea de paso, la solubilidad de saturación es un valor a una temperatura del agua en el momento de la reacción del compuesto (1) y el compuesto (2).

[0040] El cloruro sódico reduce la solubilidad del compuesto (1) y, al mismo tiempo, sirve como anticongelante. Se considera que la reacción hace que sea posible suprimir la descomposición del compuesto (1) y también mejorar la selectividad de la reacción cuando la temperatura de reacción inicial es tan baja como sea posible. Los presentes inventores han llevado a cabo un extenso estudio basado en dichos conocimientos y, como resultado, han encontrado que es posible lograr estos efectos cuando la concentración del cloruro sódico no es inferior al 50 % de su solubilidad de saturación. La cantidad de cloruro sódico se selecciona adecuadamente del intervalo del 50 al 100 % de su solubilidad de saturación. Por ejemplo, puesto que la concentración de una solución saturada de cloruro sódico a 20 grados centígrados es de aproximadamente un 26,4 % en peso, la solubilidad de saturación del 50 al 100 % de cloruro sódico a 20 grados centígrados significa una concentración del 13,2 al 26,4 % en peso.

[0041] La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -30 a 100 grados centígrados, y preferentemente en el intervalo de -20 a 50 grados centígrados. El tiempo de reacción está, normalmente, en el intervalo de 10 minutos a 50 horas, y preferentemente en el intervalo de 1 a 25 horas.

[0042] En la presente invención, es preferible que R_1 y R_2 sean cada uno de manera independiente un grupo alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, que R_3 sea un átomo de hidrógeno, y que R_4 , R_5 y R_6 sean cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno. De estos, Q es preferentemente un grupo 2-cloro-5-tiazolilo, un grupo 2-cloro-5-piridinilo o un grupo 3-tetrahidrofurano, debido a su excelente actividad insecticida.

Ejemplos

[0043] A continuación, se ilustra la presente invención detalladamente con referencia a los ejemplos y los ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita, en modo alguno, a estos ejemplos y ejemplos

comparativos. El pH se midió con papel indicador de pH a menos que se describa lo contrario.

Ejemplo comparativo 1

5 Preparación de 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina (Compuesto (3))

[0044] Se mezclaron [(3-tetrahidrofuril)metil]amina (38,0 g, 0,38 mol) y 56,99 g de agua, y se enfrió la mezcla resultante hasta 5 grados centígrados. Además, se añadieron 3,05 g (0,07 mol) de NaOH 1 N a la solución, y luego se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol) en la solución. Se agitó la suspensión a 5 grados centígrados durante 4 horas, y después se calentó hasta 10 grados centígrados y se siguió agitando durante 10 horas. Se añadió ácido clorhídrico al 35 % (6,7 g, 0,07 mol) a la suspensión, de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se añadieron agua y acetonitrilo a la suspensión anterior para completar la disolución. La solución resultante se analizó mediante HPLC y, como resultado, el rendimiento del compuesto del título en la reacción fue del 86 %.

15 Ejemplo comparativo 2

Preparación de 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina (Compuesto (3))

[0045] Se mezclaron [(3-tetrahidrofuril)metil]amina (38,0 g, 0,38 mol), 31,3 g de cloruro sódico y 125,0 g de agua, y se enfrió la mezcla resultante hasta -10 grados centígrados. Se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol) en la solución anterior. Se disolvió el cloruro sódico en agua con un 76 % de la solubilidad de saturación a una temperatura del agua de -10 grados centígrados. Se agitó la suspensión a -10 grados centígrados durante 4 horas y después se calentó hasta 10 grados centígrados, y se agitó adicionalmente durante 19 horas. Se añadió ácido clorhídrico al 35 % (6,7 g, 0,07 mol) a la suspensión de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se añadieron agua y acetonitrilo a la suspensión anterior para completar la disolución. La solución resultante se analizó mediante HPLC y, como resultado, el rendimiento del compuesto del título en la reacción fue del 88 %.

Ejemplo 1

30 Preparación de 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina (Compuesto (3))

[0046] Se mezclaron [(3-tetrahidrofuril)metil]amina (38,0 g, 0,38 mol) y 27,4 g de cloruro sódico y 107,0 g de agua, y se enfrió la mezcla resultante hasta -10 grados centígrados. Además, se añadieron 2,3 g (0,06 mol) de NaOH al 96 % a la solución y se disolvieron. Se disolvió cloruro sódico en agua con un 78 % de solubilidad de saturación a una temperatura del agua de -10 grados centígrados. Se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol) en la solución anterior, y se agitó a -10 grados centígrados durante 4 horas, y luego se calentó hasta 10 grados centígrados para agitarse después durante 19 horas. Entonces, se añadió ácido clorhídrico al 35 % (6,7 g, 0,08 mol) a la suspensión de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se añadieron agua y acetonitrilo a la suspensión anterior para completar la disolución. La solución resultante se analizó mediante HPLC y, como resultado, el rendimiento del compuesto del título en la reacción fue del 95 %.

Ejemplo 2

Preparación de 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina (Compuesto (3))

[0047] Se mezclaron 14,0 g de cloruro sódico y 53,8 g de agua, y se enfrió la mezcla resultante hasta -10 grados centígrados. Se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol) en la solución anterior, y se añadieron además 4,3 g (0,05 mol) de NaOH al 48 % a la suspensión y se agitó. Tras ello, se introdujo [(3-tetrahidrofuril)metil]amina (38,0 g, 0,38 mol) gota a gota en la suspensión. Se disolvió cloruro sódico en agua con un 76 % de la solubilidad de saturación a una temperatura del agua de -10 grados centígrados. Se agitó la suspensión a -10 grados centígrados durante 4 horas y después se calentó hasta 20 grados centígrados, y se agitó más durante 6 horas. Entonces, se añadió ácido clorhídrico al 35 % (8,5 g, 0,08 mol) a la suspensión de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se añadieron agua y acetonitrilo a la suspensión anterior para completar la disolución. La solución resultante se analizó mediante HPLC y, como resultado, el rendimiento del compuesto del título en la reacción fue del 96 %.

Ejemplo 3

Preparación de 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina (Compuesto (3))

[0048] Se mezclaron [(3-tetrahidrofurilo)metil]amina (43,3 g, 0,43 mol) y 31,3 g de cloruro sódico y 125 g de agua, y se enfrió la mezcla resultante hasta -10 grados centígrados. Además, se añadieron 2,9 g (0,07 mol) de NaOH al 96 % a la solución y se disolvieron. Se disolvió cloruro sódico en agua con un 76 % de la solubilidad de saturación a una temperatura del agua de -10 grados centígrados. Se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol) en la solución anterior, y se agitó a -10 grados centígrados durante 4 horas, y luego se calentó hasta 0 grados centígrados

para agitarse después durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico al 35 % (13,1 g, 0,13 mol) a la suspensión de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se calentó la suspensión y se disolvió para llevar a cabo la recristalización. Se filtró el cristal precipitado, y se lavó el cristal filtrado con agua fría y luego se secó. Se obtuvieron 61 g de una 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina con una pureza del 99 %. El rendimiento aislado en ese momento fue del 81 %.

[0049] RMN de ^1H (CDCl_3 , ppm): 1,62-1,71 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 2,97 (3H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,36 (2H, t ancho), 3,62-3,66 (1H, m), 3,71-3,84 (2H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 6,04 (1H, s ancho), 9,35 (1H, s ancho).

10 Ejemplo 4

Preparación de 1-[(2-cloro-5-piridil)metil]-3-metil-2-nitroguanidina (Compuesto (3))

[0050] Se mezclaron 1,3 g de cloruro sódico y 4,65 g de agua, y se enfrió la mezcla resultante hasta -10 grados centígrados. Se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (4,5 g, 0,03 mol) en la solución anterior, y se añadieron además 0,58 g (4,64 mol) de NaOH al 32 % a la suspensión y se agitó. Tras ello, se introdujo [(2-cloro-5-piridil)metil]amina (4,93 g, 0,03 mol) gota a gota en la suspensión. Se disolvió el cloruro sódico en agua con un 78 % de la solubilidad de saturación a una temperatura de agua de -10 grados centígrados. Se agitó la suspensión a -10 grados centígrados durante 4 horas y después se calentó hasta 20 grados centígrados, y se siguió agitando durante 6 horas. Entonces, se añadió ácido clorhídrico al 35 % (0,7 g, 6,71 mol) a la suspensión de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo y se concentró bajo una presión reducida, y después se recristalizó. Así, se obtuvieron 6,5 g de una 1-[(2-cloro-5-piridil)metil]-3-metil-2-nitroguanidina. El rendimiento aislado en ese momento fue del 81 %.

[0051] NMR de ^1H (DMSO-d_6 , ppm): 2,85 (3H, s ancho), 4,44 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,72 (1H, s ancho), 7,80 (1H, dd, $J = 8,3; 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,19 (1H, s ancho).

Ejemplo 5

30 Preparación de 1-[(2-cloro-5-piridil)metil]-3-metil-2-nitroguanidina (Compuesto (3))

[0052] Se mezclaron 18,75 g de cloruro sódico, 115,0 g de agua, 3,01 g (0,07 mol) de NaOH al 96 % y [(3-tetrahidrofuril)metil]amina (39,9 g, 0,39 mol), y se enfrió la mezcla resultante hasta -10 grados centígrados. Se introdujo *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol) en la solución anterior. Se disolvió el cloruro sódico en agua con un 53 % de la solubilidad de saturación a una temperatura del agua de -10 grados centígrados. Se agitó la solución a -10 grados centígrados durante 4 horas, se calentó hasta 0 grados centígrados y se siguió agitando durante 19 horas. Entonces, se añadió ácido clorhídrico al 35 % (13,1 g, 0,13 mol) a la suspensión de modo que el pH pasó a ser inferior a 4. Se calentó la suspensión y se disolvió para llevar a cabo la recristalización. Se filtró el cristal precipitado, y se lavó el cristal filtrado con agua fría y luego se secó. Se obtuvieron 59 g de una 1-metil-2-nitro-3-[(3-tetrahidrofuril)metil]guanidina con una pureza del 99 %. El rendimiento aislado en ese momento fue del 78 %.

Ejemplo comparativo 3

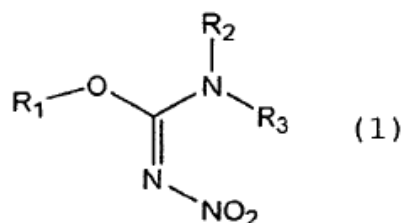
[0053] A una solución obtenida mezclando 7,2 g de cloruro sódico y 53,8 g de agua, se añadió *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea (49,2 g, 0,37 mol). Se enfrió la suspensión anterior hasta -10 grados centígrados y, como resultado de ello, esta solidificó. Además, se disolvió cloruro sódico en agua con un 45 % de la solubilidad de saturación a una temperatura del agua de -10 grados centígrados.

Ejemplo comparativo 4

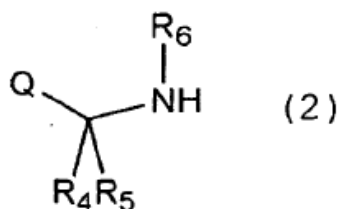
[0054] A una solución de 1,0 g de *N,O*-dimetil-*N'*-nitroisourea y 10 ml de metanol, se añadieron 0,91 g de [(3-tetrahidrofuril)metil]amina, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (4 M) a la solución y, posteriormente, se extrajo con acetato de etilo. En el Ejemplo comparativo 2, se generó 2-nitro-1,3-bis(tetrahidro-3-furilmetil)guanidina de un subproducto en una cantidad de un 5 % molar, basándose en el 100 % molar del material de partida, que fue difícil de eliminar. Por otro lado, puesto que la reacción altamente selectiva tuvo lugar a un alto rendimiento mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, la cantidad de 2-nitro-1,3-bis(tetrahidro-3-furilmetil)guanidina en forma de subproducto fue inferior al 1 % molar, lo que reduce considerablemente la cantidad del subproducto. Es decir, según la presente invención, es posible reducir la carga cuando se purifica el compuesto deseado de 1-metil-2-nitro-3-(tetrahidro-3-furilmetil)guanidina. Así, el procedimiento es útil como procedimiento de producción industrial.

REIVINDICACIONES

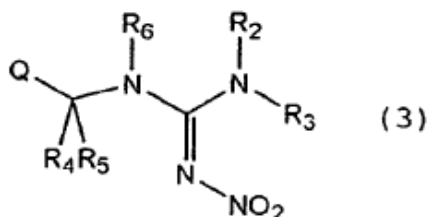
1. Un procedimiento de producción de un derivado de nitroguanidina representado por la siguiente fórmula general (3), o una sal del mismo, en el que se hace reaccionar un derivado de nitroisourea representado por la siguiente fórmula general (1), o una sal del mismo, y un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2), o una sal del mismo, en presencia de una base en una solución acuosa en la cual se disuelve cloruro sódico a no menos de un 50 % de su solubilidad de saturación,



- en el cual, en la fórmula (1), R₁ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo; R₂ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,



- en el cual, en la fórmula (2), R₄, R₅ y R₆ representan cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Q representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos uno de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede estar sustituido con un átomo de halógeno, siendo el grupo heterocíclico un grupo piridilo, un grupo piridin-*N*-óxido, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazilo, un grupo furilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tienilo, un grupo tetrahydrotienilo, un grupo tetrahydropiranilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrol, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirazolilo o un grupo tetrazolilo;



en el cual, en la fórmula (3), R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y Q son como se han definido anteriormente.

2. El procedimiento de producción de derivados de nitroguanidina como se ha expuesto en la reivindicación 1, en el que R₂ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Q es un grupo piridilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo tiazolilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo tetrahydrofurilo.

30

3. El procedimiento de producción de derivados de nitroguanidina como se ha expuesto en la reivindicación 1, en el que R₂ es un grupo metilo, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo tetrahydrofurilo.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | | |
|----|-------------------------------------|-----------------------|
| 10 | • JP 2288860 A [0002] [0009] | • WO 9700867 A [0009] |
| | • JP 3157308 A [0002] [0009] | • EP 0974579 A [0009] |
| | • JP 3291267 A [0002] [0009] | • DE 3727126 A [0036] |
| | • JP 7179448 A [0002] [0009] [0036] | • JP 5286936 A [0036] |
| | • JP 10120666 A [0002] [0009] | • EP 446913 A [0036] |
| 15 | • JP 2000103776 A [0007] [0009] | • JP 4021674 A [0036] |