

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 470**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2012 E 12753705 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2751100**

54 Título: **Procedimiento para preparar [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida**

30 Prioridad:

02.09.2011 EP 11179883

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

18.01.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT;
ANTONS, STEFAN y
HEINRICH, JENS-DIETMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 556 470 T3

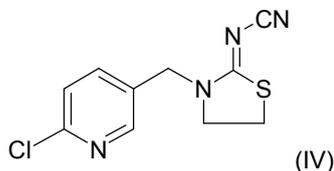
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para preparar [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida de la fórmula (IV), un principio activo para la protección de cultivos.

5



10

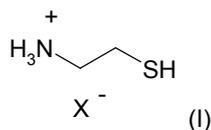
La preparación se efectúa en varias etapas aisladas, que parten de cianimino-1,3-tiazolidina y 5-clorometil-2-cloropiridina (documento EP 1 024 140), N-(2-cloro-5-piridilmetil)cisteamina y cianoditiocarbonylo de dimetilo (documento EP 0 235 725). En estos casos, la cianimino-1,3-tiazolidina o la N-(2-cloro-5-piridilmetil)cisteamina, en primer lugar, se han de preparar y purificar, y el producto final también puede tener que purificarse. Además, el rendimiento global en todas las fases que parten de N-cianocarbonyloditiocarbonylo de dimetilo y cisteamina es insatisfactorio.

Con respecto a las desventajas y los problemas explicados anteriormente, existe la necesidad de proporcionar un procedimiento que, partiendo de N-cianocarbonyloditiocarbonylo, proporcione [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida sin el aislamiento de los intermedios, con altos rendimientos y con una alta selectividad.

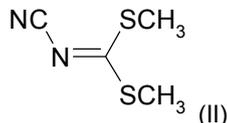
15

Este objetivo se logra mediante el siguiente procedimiento:

Cisteamina o una sal de la misma (fórmula (I))

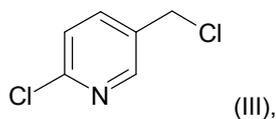


y N-cianocarbonyloditiocarbonylo de dimetilo de la fórmula (II)



20

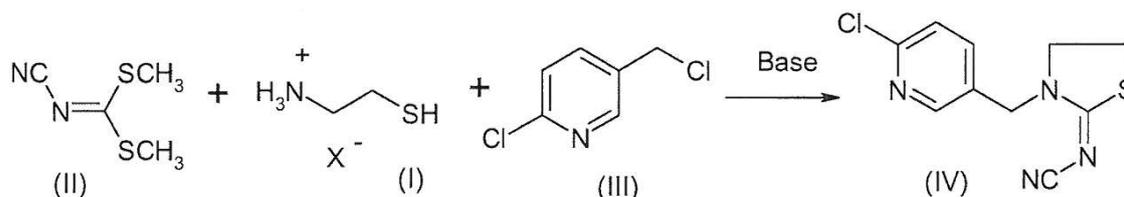
se hacen reaccionar en presencia de agua y dado el caso con la adición de un disolvente y de una base y, sin aislamiento del intermedio de cianimino-1,3-tiazolidina, se alquila con 2-cloro-5-clorometilpiridina de la fórmula (III)



25

X corresponde en este caso a un radical ácido, como por ejemplo halógeno, acetato, sulfato o hidrogenosulfato.

La reacción discurre según el esquema 1:



Esquema 1

Es sorprendente que, sin el aislamiento del intermedio de la cianimino-1,3-tiazolidina, se logre un mayor rendimiento que cuando se aísla el producto intermedio, sin que la mejor calidad del producto objetivo se deteriore.

En consecuencia, la solicitud se refiere a un procedimiento para preparar [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) reacción de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo y cisteamina o una sal de la misma en presencia de una base;
- (ii) conversión de la mezcla de reacción con 5-clorometil-2-cloropiridina.

Se da preferencia a la realización del procedimiento según la invención, usando compuestos de la fórmula (I) en la que X corresponde a un radical ácido, como por ejemplo halógeno, acetato, sulfato o hidrogenosufato.

- 10 X corresponde preferentemente a cloruro, sulfato o hidrogenosufato.

Para el procedimiento según la invención, se usan como bases hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Se usan preferentemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.

- 15 Las sales de cisteamina de la fórmula (I) para su uso como materiales de partida en el procedimiento según la invención están comercialmente disponibles y son compuestos comúnmente conocidos en la química orgánica.

El procedimiento según la invención discurre en presencia de agua. También es posible el uso de mezclas de disolventes que contienen agua. Además de agua, también pueden contener otros disolventes. Como ejemplos se pueden citar alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol; éteres como éter etilpropílico, éter metil-terc-butílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, dimetilglicol, éter difenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter isopropilético, tetrahidrofurano, dioxano, éter diclorodietílico y poliéteres de óxido de etileno y/o óxido propileno; aminas como trimetil-, trietil-, tripropil-, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina y piridinas alquiladas; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo, así como compuestos como dióxido de tetrahidrotiofeno y sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de dipropilo, sulfóxido de bencilmetilo, sulfóxido de diisobutilo, sulfóxido de diisoamilo; sulfonas como dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metiletil, etilpropil, etilisobutil y pentametilensulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano; por ejemplo aguarrás con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenzono, xileno; ésteres como acetato de metilo, etilo, butilo e isobutilo, así como carbonato de dimetilo, dibutilo y etileno; amidas como hexametilfosforamida, formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutilformamida, N-metilpirrolidona, N-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolidinediona, N-formilpiperidina, N,N'-1,4-diformilpiperazina; cetonas como acetona, acetofenona, metiletilcetona, metilbutilcetona.

Los codisolventes preferentes son: metanol, etanol, THF, n-butanol.

En un modo de realización particularmente preferente, la reacción discurre en una mezcla de agua y n-butanol.

- 40 Como catalizadores se pueden usar catalizadores de transferencia de fase, como por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Además, el procedimiento según la invención puede tener lugar en sistemas bifásicos acuosos. En este caso, se usa otro disolvente con una miscibilidad en agua de cero o muy limitada.

- 45 En la etapa (i), el clorhidrato de cisteamina o la cisteamina se disuelve en una solución de hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Como disolvente se puede usar agua o una mezcla con agua. Esta operación se puede efectuar a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se enfría hasta una temperatura de 5 a 40 °C, preferentemente hasta de 10 a 20 °C. El N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo se dosifica en ella (dado el caso como un fundido).

La proporción molar de clorhidrato de cisteamina con respecto a N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo puede ser de 1 : 0,7 a 1 : 1,5, preferentemente de 1 : 0,95 a 1 : 1,05.

- 50 Al concluir la dosificación se agita a temperaturas de 10 a 25 °C durante otras 0,5 a 10 horas, preferentemente de 1 a 4 horas. Tiempos de reacción mayores no son críticos.

La reacción se lleva a cabo de forma apropiada a presión atmosférica, pero también es posible trabajar a presión reducida o elevada.

5 En la etapa (ii), se puede añadir base adicional en forma de hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. La adición de 2-cloro-5-clorometilpiridina se efectúa en forma disuelta, por ejemplo en n-butanol, o como un fundido. El procedimiento en la etapa (ii) se puede llevar a cabo dentro de un intervalo de temperatura amplio, por ejemplo entre 30 °C y 100 °C, preferentemente entre 50 °C y 80 °C.

La reacción se lleva a cabo de forma apropiada a presión atmosférica, pero también es posible trabajar a presión reducida o elevada.

10 En la realización práctica del procedimiento, por ejemplo, se hace reaccionar 1 mol de compuesto (I) con 1 mol de la fórmula (II) y con 1,05 moles de la fórmula (III).

El procedimiento según la invención se puede llevar a cabo de forma discontinua o de forma continua. El procedimiento también se puede llevar a cabo a presión estándar, presión reducida o presión elevada.

El procesamiento se puede efectuar por filtración o extracción.

15 El procedimiento según la invención para preparar [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida se describe en los ejemplos citados a continuación, que ilustran adicionalmente la descripción anterior.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

20 Se disuelven 13,7 g de carbonato de sodio (0,129 mol) en 78 g de agua. A TA, se añaden 15,0 g de clorhidrato de cisteamina al 98 % (0,129 mol). Se enfría la suspensión hasta 10 °C y se mezcla en porciones con 21,0 g de cianimidoditiocarbonato de dimetilo al 90 % (0,129 mol). La evolución moderada de gas es evidente de inmediato. A continuación, se deja que la mezcla llegue hasta la temperatura de 20 °C en 2 h. La monitorización con HPLC muestra la conversión completa.

25 Se añaden 130 ml de n-butanol. Se libera la suspensión del agua en un separador de agua a presión reducida a un máx. de 50 °C. Posteriormente se mezcla la suspensión, después de ventilación, con 39,3 g de carbonato de potasio (0,285 mol) y se calienta hasta 75 °C. Se agita la mezcla durante 1 h.

30 En 2 h se añade gota a gota una solución de 22,1 g (0,136 mol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina en 44,1 g de n-butanol. A continuación, se calienta la mezcla hasta 80 °C y se agita a esta temperatura durante 2 h. Después de enfriar hasta 70 °C, se añaden 130 ml de agua a 70 °C y se separan las fases a 70 °C. Se extrae dos veces la fase acuosa a 70 °C con 20 ml cada vez de n-butanol. Se enfrían las fases de butanol combinadas hasta 25 °C. Se separa por filtración el sólido precipitado con succión. Se enfría el licor madre hasta -5 °C. Se separa por filtración el sólido precipitado con succión a través del primer sólido y se lava una vez con 20 ml de n-butanol a -10 °C. Se seca el sólido resultante en una cabina de secado a vacío a 40 °C.

Esto da 26,5 g de sólido blanco con una pureza de un 98,2 % (corresponde a un 79,6 % de teoría).

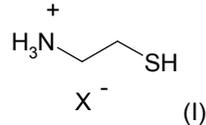
35 RMN de ¹H, DMSO, 298 K: 3,50 ppm (t) 2H; 3,91 ppm (t) 2H; 4,64 ppm (s) 2H; 7,54 ppm (d) 1H; 7,79 ppm (dd) 1H; 8,38 ppm (d) 1H.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]cianamida, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) reacción de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo y cisteamina o una sal de la misma en presencia de una base;
- (ii) conversión de la mezcla de reacción con 5-clorometil-2-cloropiridina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usa la cisteamina como sal de la fórmula (I)



y X⁻ se selecciona de cloruro, sulfato e hidrogenosulfato.

- 10 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en presencia de una de las siguientes bases: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se lleva a cabo la reacción en una mezcla de agua y n-butanol.

15