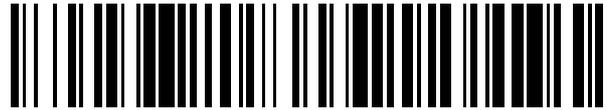


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 376**

51 Int. Cl.:

C07D 275/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012 E 12780169 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2771328**

54 Título: **Proceso para preparar 1,2-bencisotiazolin-3-ona**

30 Prioridad:

26.10.2011 US 201113281600

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

12.04.2016

73 Titular/es:

**TITAN CHEMICALS LIMITED (100.0%)
3076 Sir Francis Drake's Highway PO Box 3463
Road Town, 1110 Tortola, VG**

72 Inventor/es:

**BERG, CARSTEN;
HOULLE-MARE, DIDIER y
SINGH, SANGITA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 566 376 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

Proceso para preparar 1,2-bencisotiazolin-3-ona

Esta invención se refiere a procesos para preparar 1,2-bencisotiazolin-3-ona que se conoce a veces como "BIT" y tiene el número CAS 2634-33-5. La BIT es un biocida importante desde un punto de vista comercial.

5 Los documentos CA 1 269 985 y US 4 727 188 describen procesos para preparar 1,2-bencisotiazolin-3-onas. En un primer paso y tal como se describe en el documento US 4 727 188, la antranilamida se nitrosa por reacción con un nitrito (es decir, nitrato III) y a continuación por reacción con dióxido de azufre para obtener 2,2'-ditiodibenzamida. Se sabe que la nitrosación interviene en la formación de nitrosaminas que pueden representar un riesgo para la salud y la reacción es difícil de llevar a cabo en todo caso a escala industrial. Como alternativa a esta reacción, se pueden sintetizar 2,2'-ditiodibenzamidas a partir del cloruro de acilo correspondiente pero, según el documento US 4 727 10 188, esta reacción es difícil de llevar a cabo.

La 2,2'-ditiodibenzamida resultante se somete a continuación al cierre oxidativo del anillo. La reacción se lleva a cabo en condiciones alcalinas en presencia de oxígeno o un donante de oxígeno, tal como un perácido, como se describe en el documento CA 1 269 985.

15 Por lo tanto, la invención intenta proporcionar un proceso alternativo para la producción de 1,2-bencisotiazolin-3-ona y sus sales. Se acaba de descubrir sorprendentemente que la BIT y sus sales se pueden producir con un buen rendimiento mediante la reacción de una sal de un metal alcalino o sal de amonio (incluidas las sales de mono-, di-, tri- y tetraalquilamonio) de la 2-mercaptobenzamida correspondiente o la 2-mercaptobenzamida libre con un agente oxidante tal como el peróxido de hidrógeno acuoso.

20 De acuerdo con la invención, se proporciona un proceso para preparar una 1,2-bencisotiazolin-3-ona o una de sus sales que comprende someter la 2-mercaptobenzamida o una de sus sales a ciclación oxidativa. En algunas realizaciones, la sal de la 2-mercaptobenzamida es la sal sódica. La 2-mercaptobenzamida o una de sus sales se puede someter a ciclación oxidativa por reacción con peróxido de hidrógeno acuoso. El peróxido de hidrógeno acuoso puede tener una concentración comprendida en el rango de un 8-30% en peso. La invención proporciona además un proceso para preparar 1,2-bencisotiazolin-3-ona o su sal sódica que comprende los siguientes pasos:

- 25
- i) calentar una mezcla de sulfuro de sodio hidratado y *N*-metil-2-pirrolidona
 - ii) destilar de la mezcla el agua y opcionalmente al menos parte de la *N*-metil-2-pirrolidona para obtener sulfuro de sodio exento de agua y opcionalmente agua y/o *N*-metil-2-pirrolidona,
 - 30 iii) añadir al menos una benzamida sustituida en la posición 2 seleccionada del grupo constituido por 2-clorobenzamida, 2-fluorobenzamida, 2-nitrobenzamida, 2-cianobenzamida y 2-alcóxibenzamida C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada al sulfuro de sodio exento de agua para obtener una composición que comprende 2-mercaptobenzamida o su sal sódica y
 - iv) someter la composición que comprende 2-mercaptobenzamida o su sal a ciclación oxidativa.

35 La 2-mercaptobenzamida es un material conocido. Se describe, por ejemplo, en el documento JP06345723. De acuerdo con ese documento, la 2-mercaptobenzamida se puede preparar por reacción de 2-halobenzamida con sulfuro de sodio al 60%. Los autores de dicho documento afirman que cuando se utiliza 2-clorobenzamida como material de partida, el rendimiento de la 2-mercaptobenzamida es del 85%. No se proporciona ninguna información sobre la pureza de la 2-mercaptobenzamida. Los presentes inventores han repetido el proceso expuesto en el Ejemplo 1 del documento JP06345723. Los resultados se exponen en la presente y muestran que el rendimiento de la 2-mercaptobenzamida pura es bajo. La pureza de la 2-mercaptobenzamida obtenida fue del 56% y el rendimiento basado en la 2-clorobenzamida fue del 43%. La presente invención se infiere de la percepción por parte de los inventores de la presente de que la gran fracción secundaria se debe al uso de sulfuro de sodio al 60%. El resto del sulfuro de sodio crudo es agua que hidroliza la funcionalidad amida de la benzamida.

45 El sulfuro de sodio comercializado solamente está disponible como el hidrato y contiene una cantidad considerable de agua. No está disponible en forma anhidra en cantidades útiles desde un punto de vista industrial. Es posible producir sulfuro de sodio anhidro en el laboratorio mediante la reacción de sodio con azufre en amoníaco líquido pero esta técnica es demasiado costosa para su uso a escala industrial.

De acuerdo con un aspecto de la invención, en un paso inicial, un sulfuro de sodio hidratado, que normalmente se obtiene en forma de grumos, escamas o polvo, se suspende en *N*-metil-2-pirrolidona (en ocasiones denominada en lo sucesivo en la presente "NMP") y se calienta en una atmósfera anhidra, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno anhidra, hasta que al menos parte del agua se evapora opcionalmente con parte de la *N*-metil-2-pirrolidona. Las temperaturas de calentamiento típicas están comprendidas entre el punto de ebullición del agua y el punto de ebullición de la *N*-metil-2-pirrolidona a la presión a la que la transformación tiene lugar. A presión ambiente, esto implica una temperatura en el rango de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 °C, preferentemente la temperatura está comprendida entre aproximadamente 150, 160 o 170 y aproximadamente 190 o 200 °C. El proceso

no se limita a la presión ambiente y se pueden utilizar otras presiones ya sea superiores o inferiores. En realizaciones preferidas, el proceso se lleva a cabo a presión reducida, tal como de 50 a 850 hPa (mbar), en particular de 100 a 400 hPa, preferentemente de 150 a 350 hPa, ya que se requiere menos energía que a presión atmosférica.

5 Se pueden utilizar otros materiales que sean compatibles con el sulfuro de sodio tales como el sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dioxano, hexametilfosforotriamida, 2-metiltetrahidrofurano, sulfolano, acetamida, carbonato de etileno, carbonato de propileno, etanol, acetonitrilo, butanol especialmente *n*-butanol, ciclohexanol, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona ("DMPU"), dimetilacetamida o 2-pirrolidona, o mezclas de estos. Estos materiales son compatibles con el sulfuro de sodio y tienen un punto de ebullición superior al del agua, y/o forman azeótropos con el agua. En general, los mejores resultados se obtienen utilizando *N*-metil-2-pirrolidona. Algunos materiales permiten utilizar un aparato similar a una trampa Dean-Stark en el que se recoge el agua para su eliminación y los otros materiales se reciclan. El sulfuro de sodio anhidro se puede recuperar pero preferentemente se utiliza directamente en una reacción posterior.

15 El sulfuro de sodio anhidro se hace reaccionar posteriormente con 2-clorobenzamida. Se observa que se forma mucho menos ácido 2-clorobenzoico en comparación con cuando se utiliza sulfuro de sodio sin tratar. Además, no queda prácticamente nada del material de partida sin reaccionar. Adicionalmente, se forma una pequeña cantidad de 2,2'-ditiodibenzamida además de la 2-mercaptobenzamida. Esto no supone un problema ya que la propia 2,2'-ditiodibenzamida experimenta ciclación oxidativa para formar BIT. Se obtienen resultados similares utilizando otras 2-halobenzamidas tales como 2-bromobenzamida y especialmente 2-fluorobenzamida.

20 En vez de sulfuro de sodio, se pueden utilizar otros sulfuros (SH⁻) especialmente los de potasio, litio y amonio. Estos materiales son generalmente anhídros y, por lo tanto, no es necesario llevar a cabo el paso de secado.

En principio, la mercaptobenzamida se puede aislar ya sea en forma libre o como una sal y se puede purificar, pero en la práctica normalmente no es necesario aislar el producto en forma pura. La 2-mercaptobenzamida o su sal posteriormente se pueden ciclar oxidativamente, por ejemplo, utilizando peróxido de hidrógeno, para obtener 1, 2-bencisotiazolin-3-ona o sus sales. Otros reactivos adecuados para la ciclación oxidativa pueden incluir el oxígeno molecular, por ejemplo, aire, ozono, clorato (I) de sodio, perborato de sodio, percarbonato de sodio, perfosfato de sodio, permanganato de potasio, tetraóxido de rutenio, tetraóxido de osmio y peróxidos orgánicos tales como MCPBA, ácido peracético, ácido perbenzoico y ácido perftálico. Sin embargo, el reactivo de ciclación oxidativa preferido es una solución acuosa de peróxido de hidrógeno. Preferentemente, la solución acuosa de peróxido de hidrógeno contiene menos de aproximadamente un 68% en peso de peróxido de hidrógeno por motivos de seguridad. Las concentraciones adecuadas pueden estar dentro del rango de aproximadamente un 3% en peso a aproximadamente un 68% en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 6% en peso a aproximadamente un 30% en peso, tal como de aproximadamente un 10% a un 20% en peso, por ejemplo, aproximadamente un 14% en peso.

35 En algunas realizaciones, la ciclación oxidativa se lleva a cabo en *N*-metil-2-pirrolidona. Se pueden utilizar otros disolventes tales como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dioxano, hexametilfosforotriamida, tetrahidrofurano, agua, alcoholes tales como metanol o etanol, cetonas tales como acetona y cetona etil metílica, ésteres tales como acetato de etilo, sulfolano, 2-pirrolidona, 1,2-dimetilimidazol, 1,3-dimetilimidazolidina, sulfona dimetílica, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona ("DMPU"), dimetilacetamida y acetamida.

40 La solución de peróxido de hidrógeno puede funcionar como disolvente y, en algunas realizaciones, no es necesario añadir otro disolvente. Sin embargo, se obtienen resultados particularmente buenos con el sulfóxido dimetilo pero la *N*-metil-2-pirrolidona también proporciona resultados buenos.

Normalmente, la mezcla de reacción que contiene el sulfuro de sodio al menos parcialmente anhidro se enfría hasta aproximadamente 130 °C, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 120 a aproximadamente 160 °C, y a continuación se añade el compuesto benzamídico sustituido, como por ejemplo, clorobenzamida. A continuación, la mezcla se deja reaccionar. Para acelerar la reacción puede ser conveniente calentar la mezcla, por ejemplo, hasta una temperatura en el rango de aproximadamente 150 a aproximadamente 190 °C. Si se desea, es posible monitorizar el avance de la reacción mediante, por ejemplo, HPLC. Los expertos no tendrán apenas dificultades para seleccionar técnicas analíticas adecuadas.

Cuando la reacción haya avanzado lo suficiente, la mezcla se deja enfriar.

50 En algunas realizaciones, cualquier exceso de sulfuro de sodio se puede destruir añadiendo un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico, e hirviendo hasta que cese de desprenderse sulfuro de hidrógeno.

Sin embargo, esto no se prefiere ya que se ha de eliminar el sulfuro de hidrógeno de elevada toxicidad que se desprende. En realizaciones preferidas, el sulfuro de hidrógeno se destruye *in situ*, por ejemplo, con un exceso de agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno, sulfóxido de dimetilo y mezclas de estos.

55 Se añade el peróxido de hidrógeno acuoso lentamente y una vez que todo el peróxido haya sido añadido, la mezcla se procesa mediante destilación para eliminar el agua y la *N*-metilpirrolidona.

La sal de 1,2-bencisotiazolin-3-ona se puede separar de la mezcla de reacción para su uso o se puede convertir en la 1,2-bencisotiazolin-3-ona por reacción con un ácido tal como el ácido clorhídrico.

Aunque se prefiera la 2-clorobenzamida para la producción de la 2-mercaptobenzamida por motivos económicos, también se puede utilizar la 2-fluorobenzamida, 2-bromobenzamida u otras benzamidas que posean un grupo atrayente de electrones en la posición 2 tal como nitro-, ciano-, sulfonato tal como ácido sulfónico, éster sulfonato tal como tosilo, mesilo y bencenosulfonilo, grupos carbonilo tal como ácido carboxílico y funcionalidad éster, tal como –COOR donde R es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, triclorometilo o trifluorometilo y –OR donde R es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada. Se prefieren especialmente la 2-fluorobenzamida y la 2-clorobenzamida.

Las realizaciones preferidas de la invención son reacciones en un único recipiente en las que inicialmente se calienta sulfuro de sodio hidratado con el disolvente aprótico polar hasta que se haya eliminado suficiente agua (por ejemplo, según se determine en función de la pérdida de peso) y a continuación se añade la benzamida y, después de un periodo adicional, se enfría la mezcla y se somete a ciclación oxidativa.

El sulfuro de sodio comercial generalmente se suministra como el hidrato, Na₂S.xH₂O, en el que se especifica el porcentaje de Na₂S. Por lo tanto, el cálculo de la cantidad de agua presente en el sulfuro de sodio hidratado es sencillo. Preferentemente se calienta con la *N*-metil-2-pirrolidona hasta que gran parte, por ejemplo, al menos el 50%, más preferentemente al menos el 60% tal como al menos el 70% del agua, por ejemplo, al menos el 80% o al menos el 90% o incluso el 100% o prácticamente todo el agua se elimine. Esto se puede determinar mediante pesada, mediante técnicas analíticas conocidas por los expertos en la técnica o mediante espectroscopía. Como alternativa, la mezcla se puede calentar simplemente durante un periodo que se haya determinado que es lo suficientemente prolongado mediante un experimento o por la experiencia.

Ejemplo 1 (Comparativo)

Se repitió el proceso para la síntesis de 2-mercaptobenzamida, expuesto en el ejemplo 1 del documento JP 06 345723:

Se introdujeron 15.6 g (0.0983 mol) de 2-clorobenzamida al 98%, 16.0 g (0.1230 mol) de sulfuro de sodio al 60% y 100 g de NMP en un matraz de 3 bocas de 200 mL equipado con un agitador, un baño de aceite caliente, un termómetro y un condensador. La mezcla se agitó a 160 °C durante 4 horas.

La NMP se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en 100 g de agua.

La mezcla se acidificó hasta pH 2.0 añadiendo ácido clorhídrico al 35% a 20 °C.

El material cristalino separado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó hasta un peso constante de 11.6 g a 40 °C.

El análisis por HPLC, calibrado con muestras patrón, reveló la siguiente composición del producto aislado:

(g; mol; % molar del teórico): (1.2; 0.0071; 7.2) de 2-clorobenzamida, (2.8; 0.0177; 18.0) de ácido 2-clorobenzoico y (6.5; 0.0424; 43.2) de 2-mercaptobenzamida.

Basándose en el peso, la pureza de la 2-mercaptobenzamida es del 56.0%.

Ejemplo 2

Se añadieron 23.4g (0.18 mol) de sulfuro de sodio al 60% (40% de agua) y 160 g de *N*-metilpirrolidona (NMP) a un matraz de 3 bocas de 500 mL equipado con un baño de aceite caliente, un agitador y un termómetro. La mezcla se agitó a 190 °C y se purgó con nitrógeno hasta una pérdida de peso de 25 g. A la suspensión seca de sulfuro de sodio a 130 °C, se añadieron 18.1 g (0.1163 mol) de 2-clorobenzamida con una pureza del 98% y la mezcla se calentó hasta 175 °C durante 4 horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción, calibrado con muestras patrón, mostró: (g; mol; % molar del teórico): (0.37; 0.0012; 2) de ácido 2,2'-ditiodibenzoico y (16.5; 0.108; 88) de 2-mercaptobenzamida. No se detectó ácido 2-clorobenzoico.

La mezcla se enfrió hasta 70 °C, se añadieron 40 g de agua y el pH se ajustó a 4.0 añadiendo 28.5 g de ácido clorhídrico al 35%. La mezcla se calentó a ebullición hasta que cesó de desprenderse sulfuro de hidrógeno. El sulfuro de hidrógeno desprendido se absorbió para su eliminación en una solución cáustica. A 20 °C, se añadió una solución cáustica (tal como un hidróxido o carbonatos de un metal alcalino u otras sales u otras bases) a la mezcla de reacción para restablecer el pH de 9 o superior y se añadieron 27.0 g (0.111 mol) de peróxido de hidrógeno al 14% en 30 min.

El agua y la NMP se eliminaron por destilación a presión reducida y el residuo se dispersó en 125 g de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 5 con ácido clorhídrico al 35%. Los cristales de BIT separados se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire hasta que su peso fue constante. Se obtuvieron 14.3 g (0.094 mol) de BIT que constituyen un 80.8% del teórico. Pureza = 99.5% por HPLC. La NMP se puede recuperar para volver a utilizarla mediante métodos conocidos.

Ejemplo 3

Se añadieron 23.4g (0.12 mol) de sulfuro de sodio al 60% (40% de agua) y 160 g de *N*-metilpirrolidona (NMP) a un matraz de 3 bocas de 500 mL equipado con un baño de aceite caliente, un agitador y un termómetro. La mezcla se agitó a 190 °C y se purgó con nitrógeno hasta una pérdida de peso de 25 g. A la suspensión seca de sulfuro de sodio a 130 °C, se añadieron 18.1 g (0.117 mol) de 2-clorobenzamida y la mezcla se calentó hasta 175 °C durante 4 horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción, calibrado con muestras patrón, mostró: (g; mol; % molar del teórico): (0.37; 0.0012; 2) de ácido 2,2'-ditiodibenzoico y (16.5; 0.108; 88) de 2-mercaptobenzamida. No se detectó ácido 2-clorobenzoico. La NMP se eliminó por destilación a presión reducida.

La mezcla se enfrió hasta 70 °C, se añadieron 125g de agua y el pH se ajustó a 3.0 añadiendo 28.5 g de ácido clorhídrico al 35%. La mezcla se calentó a ebullición hasta que cesó de desprenderse sulfuro de hidrógeno. En vez de hirviendo, el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno se podría inducir con una corriente de gas. El sulfuro de hidrógeno desprendido se puede absorber en una solución cáustica para su eliminación. A 20 °C, se añade una solución cáustica (tal como un hidróxido o carbonato de un metal alcalino u otras sales u otras bases) a la mezcla de reacción para restablecer el pH de 9 o superior. Se añadieron 27.0 g (0.111 mol) de peróxido de hidrógeno al 14% en 30 min.

La mezcla se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico al 35%, y los cristales de BIT se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire hasta que su peso fue constante. El rendimiento y la calidad de la BIT fueron los mismos que en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

Se añadieron 23.4g (0.12 mol) de sulfuro de sodio al 60% (40% de agua) y 160 g de *N*-metilpirrolidona (NMP) a un matraz de 3 bocas de 500 mL equipado con un baño de aceite caliente, un agitador y un termómetro. La mezcla se agitó a 130 °C y se destiló el agua seguida de agua/NMP, y después NMP al vacío hasta que se eliminó por destilación aproximadamente un 10% en peso de la mezcla de reacción total. La temperatura del baño de aceite se ajustó para mantener la destilación. La mezcla de reacción se enfrió hasta 130 °C. A la suspensión densa seca de sulfuro de sodio a 130 °C, se añadieron 18.1 g (0.117 mol) de 2-clorobenzamida (que se pueden disolver en NMP u otro disolvente orgánico inerte tal como un disolvente polar aprótico) y la mezcla se calentó hasta 175 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción, calibrado con muestras patrón, mostró que la reacción había finalizado (<0.5% del material de partida. No se detectó ácido 2-clorobenzoico).

A 20 °C, se añade una solución cáustica (tal como un hidróxido o sales de un metal alcalino tales como carbonatos u otras bases) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 9 o un pH superior. Se añadieron 27.0 g (0.111 mol) de peróxido de hidrógeno al 14% en 30 min y la mezcla se agitó hasta el final de la reacción. En caso necesario, se añadió más peróxido de hidrógeno. Los disolventes (agua y NMP) se eliminaron por destilación al vacío y se volvió a añadir agua al residuo. La mezcla acuosa se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico al 35%, y los cristales de BIT se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire hasta que su peso fue constante.

Ejemplo 5

Se repitió el Ejemplo 4 hasta el punto en el que la reacción de 2-clorobenzamida con sulfuro de sodio finalizó.

El disolvente (NMP) se eliminó por destilación al vacío y se volvió a añadir agua al residuo.

A 20 °C, se añadió una solución cáustica (tal como un hidróxido o carbonato de un metal alcalino u otras sales u otras bases) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 9 o un pH superior. Se añadieron 27.0 g (0.111 mol) de peróxido de hidrógeno al 14% en 30 min. La mezcla de reacción se agitó hasta el final de la reacción, en caso necesario, con la adición de más peróxido de hidrógeno. La solución acuosa se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico al 35%, y los cristales de BIT se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire hasta que su peso fue constante.

Ejemplo 6

Se repitió el Ejemplo 4 hasta que la reacción de 2-clorobenzamida con sulfuro de sodio finalizó.

El disolvente (NMP) se eliminó por destilación al vacío y el residuo se trató con DMSO.

A 20 °C, se añadió carbonato de potasio (o un hidróxido de un metal alcalino u otra base) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 9 o un pH superior. Se añadieron 27.0 g (0.111 mol) de peróxido de hidrógeno al 14% en 30 min y la mezcla se agitó hasta que la reacción finalizó. En caso necesario, se añadió más peróxido de hidrógeno. El DMSO se eliminó por destilación al vacío y el residuo se agitó con tolueno durante 30 minutos. El sólido se decantó y se lavó con tolueno. Posteriormente, se trató con agua y después se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico al 35%. Los cristales de BIT se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire hasta que su peso fue constante.

Ejemplo 7

Se repitió el Ejemplo 4 hasta que la reacción de 2-clorobenzamida con sulfuro de sodio finalizó, salvo que se emplearon 7.4 g (0.0569 mol) de sulfuro de sodio al 60% (40% de agua), 133 g de NMP y 6.0 g (0.03856 mol) de 2-clorobenzamida.

5 La NMP se eliminó por destilación al vacío y se volvió a añadir agua al residuo.

La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 6.0 con HCl concentrado y a continuación se añadió carbonato de potasio en polvo para ajustar el pH a 10.5. Se añadió peróxido de hidrógeno a la mezcla de reacción. La reacción resultante se monitorizó mediante muestreo por HPLC y una vez que prácticamente había finalizado, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 4.5 a una temperatura < 10 °C, lo cual provocó la precipitación de BIT. La mezcla de
10 reacción se agitó durante al menos 1 hora a < 10 °C y a continuación la BIT se filtró al vacío. La masa retenida en el filtro se lavó con agua y se secó. Rendimiento > 80%, pureza > 97%.

Ejemplo 8

Se repitió el Ejemplo 4, salvo que en vez de 2-clorobenzamida 16.3g (0.117 mol), se utilizó 2-fluorobenzamida. La
15 reacción fue considerablemente más rápida que cuando se utilizó 2-clorobenzamida y finalizó en 65 minutos a 170 °C en comparación con 240 minutos a 175 °C cuando se utilizó 2-clorobenzamida.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 1,2-bencisotiazolin-3-ona o la sal sódica que comprende los siguientes pasos:
 - i) calentar una mezcla de sulfuro de sodio hidratado y *N*-metil-2-pirrolidona
 - 5 ii) destilar de la mezcla el agua y opcionalmente al menos parte de la *N*-metil-2-pirrolidona para obtener sulfuro de sodio exento de agua y opcionalmente agua y/o *N*-metil-2-pirrolidona,
 - 10 iii) añadir al menos una benzamida sustituida en la posición 2 seleccionada del grupo constituido por 2-clorobenzamida, 2-fluorobenzamida, 2-nitrobenzamida, 2-cianobenzamida y 2-alcoxibenzamida C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada al sulfuro de sodio exento de agua para obtener una composición que comprende 2-mercaptobenzamida o su sal sódica y
 - iv) someter la composición que comprende 2-mercaptobenzamida o su sal a ciclación oxidativa.
2. Un proceso como el que se reivindica en la reivindicación 1 en el que la 2-mercaptobenzamida o su sal se somete a ciclación oxidativa por reacción con peróxido de hidrógeno acuoso.
- 15 3. Un proceso como el que se reivindica en la reivindicación 2 en el que el peróxido de hidrógeno acuoso tiene una concentración comprendida en el rango de un 8-30% en peso.