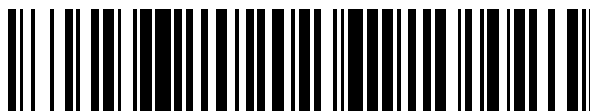


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 588**

51 Int. Cl.:

C07D 277/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2008 PCT/EP2008/007141**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009 WO09033583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2008 E 08785788 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2190828**

54 Título: **Procedimiento de preparación cianoimino-1,3-tiazolidinas**

30 Prioridad:

14.09.2007 EP 07116434

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

21.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 50
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT;
JELICH, KLAUS;
LITTMANN, MARTIN;
LORENZ, KLAUS y
LECORRE, BRICE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 618 588 T3

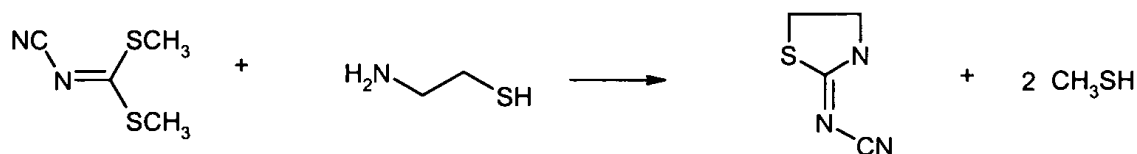
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de preparación cianoimino-1,3-tiazolidinas

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar cianoimino-1,3-tiazolidinas, que son bloques de construcción importantes para la preparación de principios activos fitosanitarios y productos farmacéuticos.

- 5 Se sabe que la cianoimino-1,3-tiazolidina se obtiene cuando se calientan N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo y cisteamina en etanol a reflujo (cf. Archiv der Pharmazie 305, 731 (1972) y documento DE 2205745).



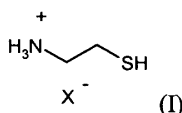
- 10 Los rendimientos descritos no son demasiado bajos para una preparación industrial del producto. El documento EP 1 460 068 A1 describe la reacción de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo y cisteamina en presencia de hidróxidos de metales alcalinos. Una desventaja de este procedimiento es la alta basicidad de los hidróxidos de metales alcalinos que, en caso de una dosificación inexacta, da lugar a pérdidas de producto y, por tanto, a pobres rendimientos.

Otro procedimiento se describe en Chimia (Chimia 2003, 57, n.º 11 710-714). Este describe la reacción con hidrogenocarbonato de sodio en etanol a 40 °C.

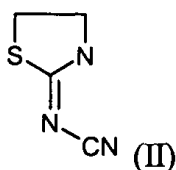
- 15 Con respecto a las desventajas y problemas descritos anteriormente, hay una necesidad de proporcionar un procedimiento que, partiendo de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo, haga que se pueda obtener cianoimino-1,3-tiazolidina con altos rendimientos y alta selectividad.

También hay una necesidad de proporcionar un procedimiento en el que se habilite la recuperación de mercaptano de metilo, ya que se requiere esta sustancia como materia prima.

- 20 Este objeto se consigue por el procedimiento siguiente. N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo y 2-aminoetanotiol o una sal del mismo (fórmula (I))



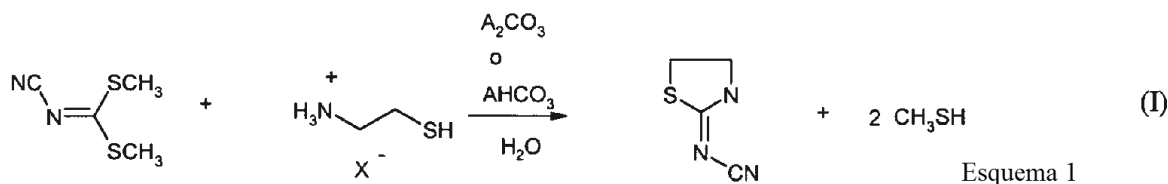
se hacen reaccionar en presencia de agua y carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos para dar cianoimino-1,3-tiazolidina de la fórmula (II).



25

En este compuesto, X representa un radical ácido, por ejemplo halógeno, acetato, sulfato o hidrogenosulfato.

La reacción transcurre según el esquema 1



en las que A es un metal alcalino.

- 30 Es sorprendente que, en presencia de carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y agua, la reacción transcurre a temperaturas comparativamente bajas entre 5-15 °C. El producto se forma con un alto rendimiento. La liberación continua de metilmercaptano gaseoso permite la recuperación en la producción a escala industrial, por

ejemplo, por condensación.

Se da preferencia a llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención usando compuestos de la fórmula (I) en la que X es un radical ácido, por ejemplo halógeno, acetato, sulfato o hidrogenosulfato.

X preferentemente es cloruro, sulfato o hidrogenosulfato.

- 5 Para el procedimiento de acuerdo con la invención, se utilizan carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Se da preferencia al uso de hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Se da preferencia particular al hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de sodio.

- 10 Las sales de cisteamina de fórmula (I) para su uso como materiales de partida en el procedimiento de acuerdo con la invención están disponibles en el mercado y son compuestos conocidos habitualmente en la química orgánica.

- El procedimiento de acuerdo con la invención se desarrolla en presencia de agua. También es posible utilizar mezclas de disolventes acuosos. Además del agua, éstas también pueden contener otros disolventes. Los ejemplos incluyen: hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados, tales como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 15 tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres tales como etil propil éter, metil terc-butil éter, metil n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetil glicol, difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-n-butil éter, diisobutil éter, diisoamil éter, dimetil éter de etilenglicol, isopropil etil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietil éter, y poliéteres de óxido de 20 etileno y/o de óxido de propileno; aminas tales como trimetil-, trietil-, tripropil- y tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; nitrohidrocarburos tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos tales como acetonitrilo, nitrilo metilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, nitrilo fenilo, m-clorobenzonitrilo, y también compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de dipropilo, sulfóxido de metil bencilo, sulfóxido de diisobutilo, sulfóxido de dibutilo, sulfóxido de diisoamilo; sulfonas tales como dimetil, 25 dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metil etil, etil propil, etil isobutil y pentametileno sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano; por ejemplo los denominados alcoholes blancos con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de petróleo dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, etilo, butilo e isobutilo y carbonato de dimetilo, dibutilo y etileno; amidas tales como hexametilenoformamida, formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutilformamida, N-metilpirrolidina, N-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolinodiona, N-formilpiperidina, N,N'-1,4-diformilpiperazina; 30 cetonas tales como acetona, acetofenona, metiletilcetona y metilbutilcetona.

Además, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede desarrollar en sistemas bifásicos acuosos. En este caso, se utiliza un disolvente adicional de miscibilidad nula o solo miscibilidad muy limitada en agua.

Los disolventes preferidos que se pueden utilizar junto con el agua son: metanol, etanol, THF, butanol.

En una realización preferida, el disolvente consiste en agua en un grado de al menos el 50 %.

- 40 En una realización particularmente preferida, el disolvente consiste en agua en un grado de al menos el 95 %.

En una forma de realización muy especialmente preferida, el disolvente usado es solo agua.

- El clorhidrato de cisteamina o la cisteamina se disuelven en una solución de carbonatos de metales alcalinos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos. Esta operación se puede desarrollar a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se enfría a 5-15 °C, preferentemente a 10 °C. El N-cianocarbonimidoditiocarbonato de 45 dimetilo se dosifica el ella.

La relación molar de clorhidrato de cisteamina a N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo preferentemente está en el intervalo de 1:0,7 a 1:1,5. Se da preferencia particular a un intervalo de 1:0,95 a 1:1,05.

- Después de que la adición dosificada haya terminado, la mezcla de reacción se agita a temperaturas de 10-15 °C durante otras 0,5-10 horas. Se da preferencia a 1-4 horas. Sin embargo, tiempos de reacción más largos no son muy 50 críticos.

Al término de la reacción, el pH de la solución se puede ajustar de 4 a 6 por medio de un ácido. Esta etapa no es esencial para el rendimiento del procedimiento, pero puede dar lugar a mayores rendimientos. El ácido utilizado puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Por ejemplo, se pueden utilizar ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede realizar de forma discontinua o continua. Además, el procedimiento se puede realizar bajo presión normal, presión reducida o presión elevada.

El tratamiento puede efectuarse por filtración. Esto también elimina el metil mercaptano. Como consecuencia, no es necesaria una destilación complicada como se describe en la técnica anterior.

- 5 El procedimiento de acuerdo con la invención para preparar cianoimino-1,3-tiazolidina se describe en los ejemplos que siguen, que ilustran aún más la descripción anterior. Sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse de manera restrictiva.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

- 10 En una solución de 26,5 g de carbonato sódico en 150 ml de agua se dosifican, a temperatura ambiente, 28,8 g de clorhidrato de cisteamina. La mezcla de reacción se enfría a 10 °C y se dosifican 37,1 g de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo. Después del final de la adición dosificada, la mezcla se agita a 10 °C durante 2 horas y a continuación se calienta a 20 °C. A 20 °C, se añaden gota a gota 37 g de ácido clorhídrico al 20 %. La mezcla se filtra y los sólidos se lavan con 100 ml de agua. Después de secar a presión reducida, se
15 obtienen 30,3 g de cianoimino-1,3-tiazolidina (corresponde a un rendimiento del 94,7 %).

Ejemplo 2

- 20 En una solución de 26,5 g de carbonato sódico en 150 ml de agua se dosifican, a temperatura ambiente, 28,8 g de clorhidrato de cisteamina. La mezcla de reacción se enfría a 10 °C y se dosifican 37,1 g de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo. Después del final de la adición dosificada, la mezcla se agita a 10 °C durante 2 horas y a continuación se calienta a 20 °C. La mezcla se filtra a continuación y los sólidos se lavan con 2 x 100 ml de agua. Después de secar a presión reducida, se obtienen 29,8 g de cianoimino-1,3-tiazolidina (que
corresponde a un rendimiento del 93 %).

Ejemplo 3

- 25 En una solución de 23,8 g de hidrogenocarbonato de sodio en 200 ml de agua se dosifican, a temperatura ambiente, 28,8 g de clorhidrato de cisteamina. La mezcla de reacción se enfría a 10 °C y se dosifican 37,1 g de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo. Después del final de la adición dosificada, la mezcla se agita a 10 °C durante 3 horas y a continuación se calienta a 20 °C. La mezcla se filtra y los sólidos se lavan con 100 ml de agua. Después de secar a presión reducida, se obtienen 29,4 g de cianoimino-1,3-tiazolidina (que corresponde a un
rendimiento del 92 %).

30

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación cianoimino-1,3-tiazolidina por reacción de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo y sales de cisteamina en presencia de al menos un carbonato de metal alcalino o hidrogenocarbonato de metal alcalino, en el que el disolvente consiste en agua en una cantidad de al menos el 50 %.
- 5 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente usado es solo agua.
3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la reacción tiene lugar dentro de un intervalo de temperatura de 5-15 °C.
4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la relación molar de N-cianocarbonimidoditiocarbonato de dimetilo a sales de cisteamina se encuentra en el intervalo de 1:0,7 a 1:1,5.
- 10 5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los carbonatos de metales alcalinos se seleccionan entre carbonato de sodio y carbonato de potasio, y el hidrogenocarbonato de metal alcalino se selecciona entre hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.