

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 106**

51 Int. Cl.:

C07D 213/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2013 PCT/US2013/026377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123349**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2013 E 13748778 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2814812**

54 Título: **Métodos de producción de compuestos de sulfilimina**

30 Prioridad:

16.02.2012 US 201261599489 P

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

18.07.2017

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268, US**

72 Inventor/es:

ADAWAY, TIMOTHY J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 106 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

Métodos de producción de compuestos de sulfilimina

Campo técnico

5 Las formas de realización de la presente divulgación se refieren a métodos de producción de compuestos de sulfilimina, tales como métodos de producción de compuestos de sulfilimina a partir de compuestos de sulfuro.

Antecedentes de la invención

10 Los compuestos de sulfilimina sustituidos son compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de sulfoximina, que tienen actividad insecticida. Se han preparado compuestos de sulfilimina sustituidos con ciano por reacción de un compuesto de sulfuro correspondiente con cianamida en presencia de diacetato de yodobenceno. Sin embargo, el diacetato de yodobenceno es caro y causa problemas de eliminación de residuos.

15 También se han preparado compuestos de sulfilimina sustituidos mediante la sustitución del diacetato de yodobenceno con hipoclorito. Un compuesto de sulfuro correspondiente se hace reaccionar con cianamida en presencia del hipoclorito. Sin embargo, también se produce un compuesto de sulfóxido correspondiente como uno de los subproductos de la reacción. El rendimiento del compuesto de sulfilimina sustituido se ve afectado por la cantidad de subproductos de reacción producidos. Por ejemplo, el 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina (el compuesto de sulfuro) es oxidado a *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina (el compuesto de sulfilimina) en presencia de hipoclorito de sodio y cianamida. Un subproducto de la reacción de oxidación es el 5-[1-(metilsulfinil)etil]-2-trifluorometilpiridina (compuesto de sulfóxido), que puede ser producido en el 10% o más. Sería deseable tener un procedimiento para producir el compuesto de sulfilimina en rendimientos más altos, tal como por la disminución de la cantidad de compuesto de sulfóxido producido.

Breve compendio de la invención

25 Una forma de realización de la presente divulgación incluye un método para producir un compuesto de sulfilimina que comprende combinar un compuesto de sulfuro de la estructura química especificada en la reivindicación 1, cianamida, un compuesto de hipoclorito, y una base. El compuesto de sulfuro se oxida para formar un compuesto de sulfilimina.

Otra forma de realización de la presente divulgación incluye un método para producir un compuesto de sulfilimina que comprende combinar un compuesto de 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, cianamida, un compuesto de hipoclorito, y una base para formar un compuesto de sulfilimina.

30 Aún otra forma de realización de la presente divulgación incluye un método de producción de *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina que comprende proporcionar una corriente de alimentación que comprende 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina e impurezas ácidas. Una solución acuosa de cianamida, una solución acuosa de hipoclorito de sodio, una solución acuosa de hidróxido de sodio, y acetonitrilo se combinan con la corriente de alimentación. Una fase orgánica que comprende *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina se separa de la fase acuosa.

Descripción detallada

40 Se describe un método de producción de un compuesto de sulfilimina a partir de un compuesto de sulfuro. El método proporciona un mayor rendimiento del compuesto de sulfilimina y un rendimiento disminuido de subproductos de la reacción. El compuesto de sulfilimina se sintetiza mediante la combinación de un compuesto de sulfuro, cianamida, un compuesto de hipoclorito, una base, y, opcionalmente, un tampón. El compuesto de sulfuro puede ser proporcionado en una corriente de alimentación de sulfuro, que se produce por una reacción previa en el proceso general de producción del compuesto de sulfilimina. A modo de ejemplo, la corriente de alimentación de sulfuro puede ser una corriente de alimentación a partir de una reacción para producir el compuesto de sulfuro a partir de un compuesto de enamina sustituido. Sin embargo, la corriente de alimentación de sulfuro puede ser producida a partir de otros tipos de reacciones. La corriente de alimentación de sulfuro se puede usar directamente desde la reacción anterior, o puede ser sometida a un proceso convencional de intercambio de disolvente, un proceso convencional de concentración de disolvente, o técnicas de purificación convencionales antes de su uso en la reacción para producir el compuesto de sulfilimina. El compuesto de sulfuro en la corriente de alimentación de sulfuro puede ser al menos 90% puro. La corriente de alimentación de sulfuro también puede incluir impurezas ácidas, tales como los subproductos de la reacción anterior. Las impurezas ácidas también pueden estar presentes en la cianamida.

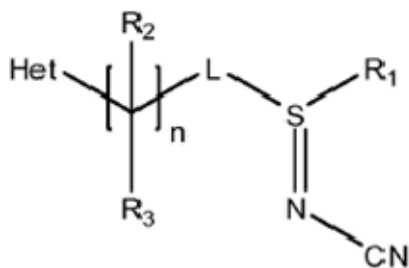
50 La solución de cianamida y el compuesto de sulfuro se pueden combinar en el disolvente orgánico, y la base y el tampón, si está presente, ser añadidos a la misma, seguido de la adición del compuesto de hipoclorito. Se puede añadir a la mezcla una pequeña cantidad de solución acuosa de bisulfito de sodio para reaccionar con cualquier exceso del compuesto de hipoclorito. La presencia de exceso del compuesto de hipoclorito puede determinarse por la prueba con papel de yoduro de almidón. Después de que una cantidad suficiente de tiempo haya pasado para que los reactivos reaccionen, puede separarse una fase acuosa de una fase orgánica, que contiene el compuesto de

sulfilimina. La fase orgánica incluyendo el compuesto de sulfilimina se puede usar directamente en una oxidación posterior para producir un compuesto de sulfoximina insecticida mediante técnicas convencionales o el compuesto de sulfilimina se puede aislar y purificar por técnicas convencionales, que no se describen en detalle en este documento.

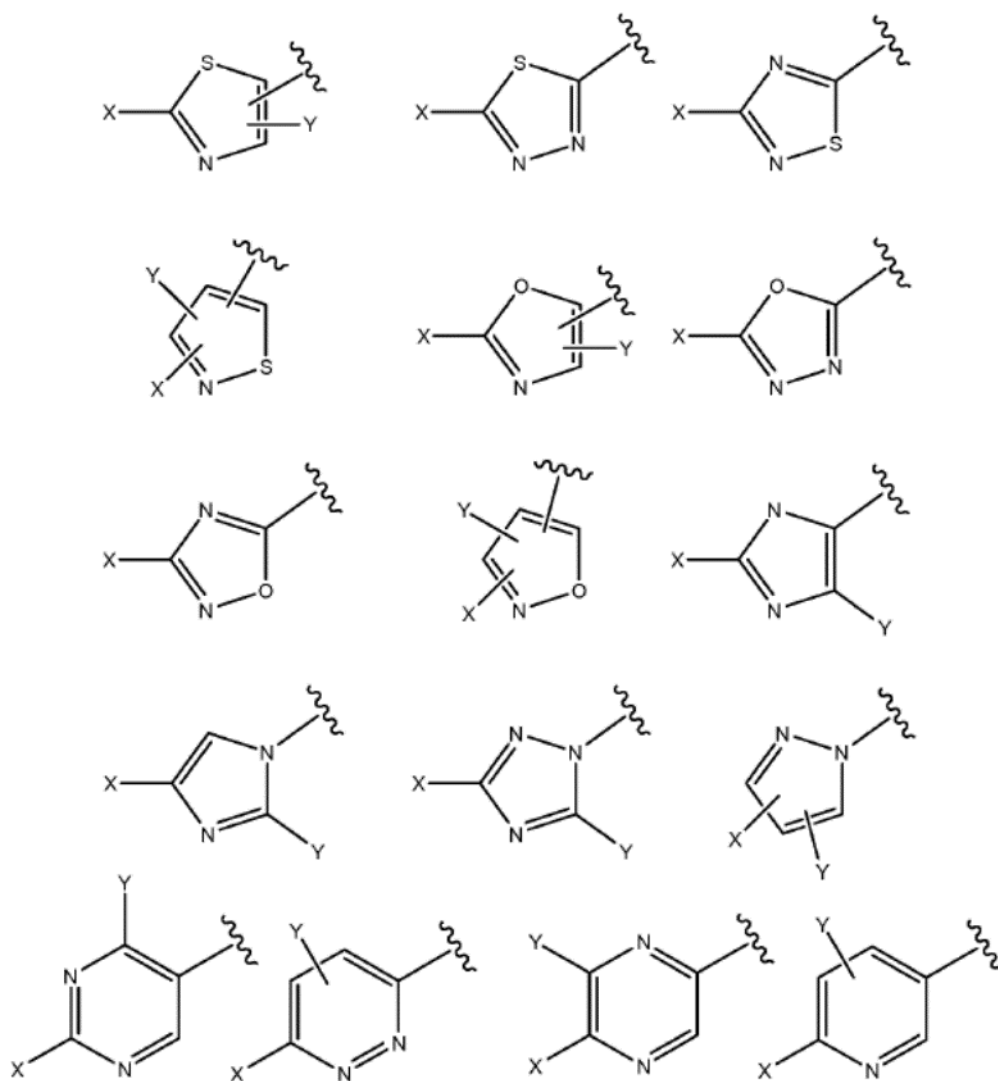
- 5 Tal como se utilizan en este documento, los términos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo”, así como términos derivados tales como “alcoxi”, “acilo”, “alquiltio”, “arilalquilo”, heteroarilalquilo”, y “alquilsulfonilo”, incluyen dentro de su alcance un resto de cadena lineal, cadena ramificada, o cíclico. Así, el término “alquilo” puede incluir, pero no se limita a, metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo, o ciclopropilo. Salvo que se indique específicamente lo contrario, cada uno puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a un grupo halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi, o arilo, siempre que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas de unión química y energía de deformación. Los términos “haloalquilo” y “haloalquenilo” incluyen grupos alquilo y alquenilo sustituidos con desde uno hasta el número máximo posible de átomos de halógeno, todas las combinaciones de halógenos incluidas. Los términos “halógeno” o “halo” incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el halógeno es el flúor. Los términos “alquenilo” y “alquinilo” se pretende que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término “arilo” se refiere a un grupo fenilo, indanilo, o naftilo. El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Estos anillos heteroaromáticos pueden estar fusionados a otros sistemas aromáticos. Los grupos arilo o heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, acilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilo, OC(O)alquilo C₁-C₆, NHC(O)alquilo C₁-C₆, C(O)OH, C(O)Oalquilo C₁-C₆, C(O)NH₂, C(O)Nalquilo C₁-C₆, o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, a condición de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas de unión química y de energía de deformación.

- 25 El compuesto de sulfilimina producido por la reacción de oxidación puede ser un compuesto de sulfilimina sustituido, tal como uno de los compuestos descritos en el documento de patente de Estados Unidos N° 7.868.027, la descripción del cual se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. A modo de ejemplo, el compuesto de sulfilimina puede tener la siguiente estructura química:



- 30 donde “Het” es un grupo heteroarilo que se selecciona de una de las siguientes estructuras químicas:



X es un halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alquiniilo C₂-C₄, haloalqueniilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN, NO₂, SO_mR₆ donde m es un número entero de 0-2, COOR₄, o CONR₄R₅;

5 Y es hidrógeno, un halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alquiniilo C₂-C₄, haloalqueniilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN, NO₂, SO_mR₁ donde m es un número entero de 0-2, COOR₄, CONR₄R₅, arilo, o heteroarilo;

n es un número entero de 0-3;

10 L es o bien un enlace sencillo, -CH(CH₂)_p- donde R₁, S y L tomados juntos son un anillo de 4, 5, o 6 miembros, y p es un número entero de 1-3, -CH(CH₂OCH₂)- donde R₁, S y L tomados juntos son un anillo de 6 miembros, o -CH- donde L, R₂, y el carbono común al que se conectan tomados juntos son un anillo de 4, 5 o 6 miembros con hasta, pero no más de, 1 heteroátomo;

R₁ es un alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₃-C₆, haloalqueniilo C₃-C₆, arilalquilo, un grupo heteroarilalquilo, o -CH₂- en los casos en que R₁, S y L tomados juntos son un anillo de 4, 5, o 6 miembros;

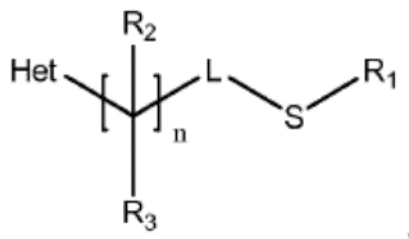
15 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alquiniilo C₂-C₄, haloalqueniilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN, SO_mR₆ donde m es un número entero de 0-2, COOR₄, CONR₄R₅, arilalquilo, un grupo heteroarilalquilo, o R₂ y R₃ y el carbono común al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₃-C₆, haloalqueniilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

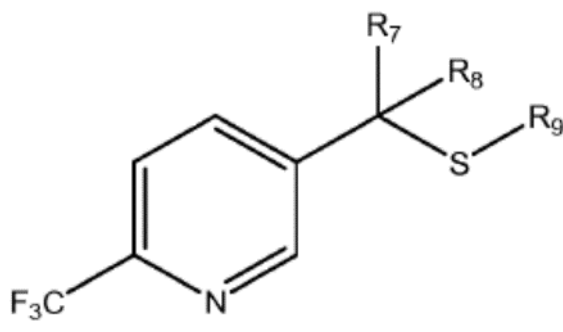
R₆ representa un alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, haloalqueno C₃-C₆, arilalquilo o heteroarilalquilo.

En una forma de realización, el compuesto de sulfilimina es la *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina.

- 5 El compuesto de sulfilimina puede ser producido por reacción del compuesto de sulfuro correspondiente con el compuesto de hipoclorito, cianamida, base, y tampón, si está presente. El compuesto de sulfuro puede tener la siguiente estructura química:



- 10 donde Het, R₁, R₂, R₃, y L se definen como se ha descrito anteriormente, y n es un número entero de 0-3. En una forma de realización, el compuesto de sulfuro es un compuesto de 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina que tiene la siguiente estructura química:



- 15 donde R₇ y R₈ son independientemente H, alquilo C₁-C₄, o cualquiera de R₇ o R₈ tomados junto con R₉ es un anillo saturado de 4-6 miembros o R₇ tomados junto con R₈ es un anillo saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de O o un átomo de N, y R₉ es un alquilo C₁-C₄ o R₉ tomado junto con cualquiera de R₇ o R₈ es un anillo saturado de 4-6 miembros. En una forma de realización, el compuesto 2-trifluorometil-5-(1-sustituido)alquilpiridina es la 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina.

- 20 En una forma de realización, el 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina es el 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina y el compuesto de sulfilimina producido a partir de él es el *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina con 5-[1-(metilsulfinil)etil]-2-trifluorometilpiridina producido potencialmente como un subproducto de sulfóxido de la reacción de oxidación. Sin embargo, la adición de la base y el tampón, si está presente, puede reducir la cantidad de subproducto de sulfóxido producido por la reacción.

- 25 El compuesto 2-trifluorometil-5-(1-sustituido)-5-alquilpiridina se puede oxidar al compuesto de sulfilimina correspondiente, que posteriormente se puede oxidar para producir un compuesto de sulfoximina que tiene actividad insecticida. Mientras que los ejemplos del presente documento describen la producción de *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina a partir de 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina, se puede usar un método similar para formar otros compuestos de sulfilimina a partir de sus compuestos de sulfuro correspondientes.

- 30 El compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina se puede oxidar al compuesto de sulfilimina correspondiente haciendo reaccionar el compuesto 2-trifluorometil-5-(1-sustituido)-alquiltiopiridina, cianamida, compuesto de hipoclorito, base, y tampón, si está presente. La reacción de oxidación puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado que es sustancialmente inerte a las fuertes condiciones oxidantes de la reacción y que facilita la partición del compuesto de sulfilimina resultante. A modo de ejemplo, el disolvente orgánico puede ser un hidrocarburo alifático, tal como el éter de petróleo; un alifático halogenado o un hidrocarburo aromático halogenado, tales como el diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorobenceno; o un nitrilo alifático o aromático, tal como el acetonitrilo (ACN) o benzonitrilo. En una forma de realización, el disolvente orgánico es el acetonitrilo. La reacción de oxidación puede realizarse también en un sistema bifásico de disolventes que incluye una mezcla del disolvente orgánico, tal como un hidrocarburo halogenado, y agua. La reacción de oxidación puede llevarse a cabo a

una temperatura dentro de un intervalo de aproximadamente -40° C a aproximadamente 30° C, tal como de aproximadamente -10° C a aproximadamente 10° C, o de aproximadamente -5° C a aproximadamente 0° C. El método preferido es añadir lentamente el compuesto de hipoclorito a una mezcla del compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, disolvente, cianamida, base, y tampón, si está presente. Los reactivos, una vez completamente mezclados, se pueden agitar durante desde aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, tal como durante aproximadamente 30 minutos, para proporcionar tiempo suficiente para que la reacción de oxidación se produzca.

El compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, la cianamida, base, y tampón (si está presente) pueden combinarse en cualquier orden, añadiéndose lentamente la solución de hipoclorito últimamente para ayudar a controlar el calor de la reacción. A modo de ejemplo, la base se puede añadir a la corriente de alimentación de sulfuro que contiene el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, seguido de la adición de los reactivos restantes, con el compuesto de hipoclorito añadido el último. Otros órdenes de adición son posibles, pero deben tomarse precauciones para manejarse los productos intermedios inestables. La base puede neutralizar las impurezas ácidas en la corriente de alimentación de sulfuro o en la cianamida, lo que permite la producción de un mayor rendimiento del compuesto de sulfilimina.

La corriente de alimentación de sulfuro que incluye el compuesto 2-trifluorometil-5-(1-sustituido)alquil-tiopiridina puede ponerse en contacto con una solución de la base, seguido de la adición de la cianamida, compuesto de hipoclorito, y el tampón (si está presente). La corriente de alimentación de sulfuro puede incluir el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina e impurezas ácidas, que pueden incluir, pero no se limitan a, el ácido acético, ácido clorhídrico, u otros subproductos ácidos de una reacción previa. La corriente de alimentación de sulfuro puede incluir el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina y desde aproximadamente 1×10^{-5} moles de impurezas ácidas a aproximadamente 1×10^{-4} moles de impurezas ácidas por gramo. La cianamida se tampona a un pH de 4 a 5 para mejorar su estabilidad de almacenamiento, por lo que la cianamida añadirá acidez al sistema.

La base puede ser una base adecuada con fuerza suficiente para neutralizar las impurezas ácidas en la corriente de alimentación de sulfuro o en la cianamida. La base se puede añadir a la corriente de alimentación de sulfuro. La base puede ser un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, o combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, la base puede ser hidróxido de litio, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfatos trisódicos y tripotásicos, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, la base es el hidróxido de sodio. En otra forma de realización, la base es el carbonato de sodio. La base utilizada en la reacción de oxidación puede ser un sólido o una solución acuosa. La base puede ser combinada con los reactivos adicionales para neutralizar las impurezas ácidas en la corriente de alimentación de sulfuro o en la cianamida. Los moles de base deben cumplir o superar los moles de ácido.

La cianamida utilizada en la reacción de oxidación puede ser un sólido o una solución acuosa que incluye de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso de cianamida. En una forma de realización, la cianamida es una solución que incluye 50% en peso de cianamida en agua. En una forma de realización particular, la reacción de oxidación puede utilizar una cantidad estequiométrica de cianamida con relación al compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, o de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente hasta 1,6 equivalentes molares de la cianamida en relación con el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina. Para asegurar la conversión completa del compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, puede utilizarse un exceso de la cianamida (con relación al compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina).

El compuesto de hipoclorito utilizado en la reacción de oxidación puede ser una solución de hipoclorito. El compuesto de hipoclorito puede ser una sal metálica del ácido hipocloroso. La sal metálica puede ser una sal de metal alcalino del grupo I o una sal de metal alcalinotérreo del grupo II del ácido hipocloroso, tal como hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio. La solución de hipoclorito puede incluir la sal metálica de ácido hipocloroso y agua. La solución de hipoclorito puede incluir de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso de la sal metálica de ácido hipocloroso, tal como de aproximadamente 12,5% en peso a aproximadamente 17% en peso. La solución de hipoclorito puede estar disponible comercialmente, tal como de Sigma-Aldrich Co. u otra empresa de suministro de productos químicos. Mayores concentraciones de cloro en la solución de hipoclorito se pueden conseguir mediante la adición de cloro a la solución de hipoclorito para proporcionar una solución que contenga hasta aproximadamente 20% del compuesto de hipoclorito. En formas de realización particulares, puede utilizarse una cantidad estequiométrica del compuesto de hipoclorito en relación con el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del compuesto de hipoclorito puede ser usado con relación al compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina. Para asegurar la conversión completa del compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, puede utilizarse un exceso del hipoclorito (con relación al compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina). En una forma de realización, la solución de hipoclorito incluye 13% en peso de hipoclorito de sodio. En otra forma de realización, la solución de hipoclorito incluye 15% en peso de hipoclorito de sodio. En aún otra forma de realización, la solución de hipoclorito incluye 17% en peso de hipoclorito de sodio.

El tampón puede ser un tampón de fosfato, tal como el fosfato diácido de sodio. El tampón puede ser añadido a la corriente de alimentación de sulfuro o a la cianamida. El tampón puede estar presente en desde aproximadamente 1 mol % a aproximadamente 5 moles % con relación al compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina.

Después de la adición del tampón, se puede añadir una cantidad conocida de la base de tal manera que todo el tampón de fosfato esté en la forma de fosfato diácido de sodio o fosfato trisódico.

Después de que haya pasado una cantidad suficiente de tiempo para que los reactivos reaccionen, puede separarse una fase acuosa de una fase orgánica, que contiene el compuesto de sulfilimina correspondiente (*N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina). La fase orgánica que incluye el compuesto de sulfilimina correspondiente se puede usar directamente en una reacción posterior para producir un compuesto de sulfoximina insecticida mediante técnicas convencionales, o el compuesto de sulfilimina se puede aislar y purificar por técnicas convencionales, que no se describen en detalle en este documento. El uso de la base y tampón, si está presente, en la reacción de oxidación puede reducir la formación del compuesto 5-[1-(metilsulfinil)etil]-2-trifluorometilpiridina como un subproducto de la reacción de oxidación, dando como resultado un rendimiento incrementado de la *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina.

En una forma de realización adicional, el pH de la mezcla que incluye el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, la cianamida, y el compuesto de hipoclorito puede ser determinado, y luego se puede añadir una cantidad deseada de la base para neutralizar la mezcla. A modo de ejemplo, se puede añadir una cantidad suficiente de la base a la mezcla para neutralizar las impurezas ácidas en la misma. La mezcla puede titularse con la solución de base para neutralizar las impurezas ácidas. Cuantificando primero la acidez de la mezcla, la mezcla puede ser neutralizada sin añadir un exceso de la base, lo que puede resultar en una conversión incompleta del compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina.

En otra forma de realización, puede añadirse un exceso de tampón a la mezcla que incluye el compuesto 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina y cianamida seguido de la adición de la base. Mediante la adición de una cantidad en exceso de la base, se puede asegurar la neutralización de las impurezas ácidas sin tener que medir primero la acidez de la mezcla.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar formas de realización de la presente divulgación con más detalle. Estos ejemplos no se deben interpretar como exhaustivos o exclusivos en cuanto al alcance de esta invención.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina:

Tratamiento previo de 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina

El compuesto de sulfuro de partida se trató previamente con una base para eliminar los compuestos ácidos. Se disolvió 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina en hexano y se lavó con un volumen igual de hidróxido de sodio acuoso al 1% (NaOH). La fase orgánica resultante se evaporó y el aceite restante se utilizó como producto de partida para la reacción de sulfilimina. Se mezcló 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina tratada anteriormente, 10,6 g (aproximadamente 0,045 moles) con 39,2 g de acetonitrilo y 5,06 g (0,059 moles) de cianamida acuosa al 50% en un matraz de 250 ml equipado con un agitador eléctrico (agitador de media luna), termopozo, almohadilla de nitrógeno, y embudo de adición. Mediante el uso de un baño se enfrió el matraz a -7° C. Se añadió lentamente una solución al 6,14% de hipoclorito de sodio (68,1 g, 0,056 moles) durante 88 minutos, manteniendo la temperatura a -7° C. Después de un período de 35 minutos después de la reacción el exceso de agentes oxidantes se inactivó con bisulfito de sodio dando una prueba negativa con el papel de yoduro de almidón. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la fase se separó. La cantidad total de sulfilimina en las dos fases fue de 90,1% y la cantidad total de sulfóxido fue de 10,1%. Sin el tratamiento previo de 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina con el hexano y la base, las cantidades de sulfilimina y sulfóxido fueron respectivamente 85,6% y 13,7%.

Ejemplo 2

Preparación de *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina: adición de fosfato diácido de sodio y de base

Se añadió un ácido (fosfato diácido de sodio) a la mezcla para simular los efectos de bajos niveles de ácido en la corriente de alimentación de sulfuro. Se mezclaron la cianamida (1,4 equivalentes molares en relación con 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina), agua y 2 moles % del fosfato diácido de sodio hasta la homogeneidad. Después se añadió ACN y la corriente de alimentación de sulfuro de (5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina (94% de pureza)). La mezcla se volvió turbia, indicando la precipitación de algo de fosfato diácido de sodio. La mezcla se enfrió a la temperatura de reacción deseada y se añadió lentamente 1,25 equivalentes molares de hipoclorito de sodio al 13%. Se llevaron a cabo reacciones de oxidación adicionales, la adición de carbonato de sodio (Na₂CO₃) o NaOH junto con el fosfato diácido de sodio. Todas las reacciones de oxidación utilizaron 1,4 equivalentes molares de cianamida y 1,25 equivalentes molares de hipoclorito de sodio al 13% con respecto a 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina. Todas las experiencias produjeron el 99% o más de conversión de 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina a los productos de la reacción. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Número de experiencia	NaH ₂ PO ₄ (porcentaje molar)	Base	Compuesto de sulfilimina (% de rendimiento)	Compuesto de sulfóxido (% de rendimiento)
1	ninguno	ninguno	92,8	5,91
2	2	ninguno	87,3	10,29
3	2	Na ₂ CO ₃ (2 moles por mol de NaH ₂ PO ₄)	89,4	9,87
4	2	NaOH (2 moles por mol de NaH ₂ PO ₄)	93,5	5,63

5 La adición del fosfato diácido de sodio a la mezcla casi duplicó la cantidad del compuesto de sulfóxido (5-[1-(metilsulfinil)etil]-2-trifluorometilpiridina) producido, reduciendo así el rendimiento del compuesto de sulfilimina (*N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina) en alrededor del 5%. La adición del carbonato de sodio tuvo un efecto mínimo. La adición de hidróxido de sodio aumentó el rendimiento del compuesto de sulfilimina a aproximadamente el mismo de la línea de base o incluso ligeramente mejor. Los resultados de la Tabla 1 indican que la adición de NaOH a la corriente de alimentación de sulfuro contaminada con ácidos aumentó el rendimiento del compuesto sulfilimina.

10 Ejemplo 3

Preparación de *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina: adición de base

15 Se tituló una corriente de alimentación de sulfuro que se sabía incluía impurezas ácidas con NaOH diluido y se encontró que contenía aproximadamente $3,2 \times 10^{-5}$ moles de ácido/gramo. La cianamida se tituló con NaOH diluida y se encontró que contenía aproximadamente $2,01 \times 10^{-5}$ moles de ácido/gramo. Por lo tanto, para la reacción de oxidación de 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina con cianamida e hipoclorito de sodio (13%) llevada a cabo en una escala molar de 0,047, los moles totales de ácido en la mezcla fueron 0,00041 moles. Se determinó el efecto de la adición de NaOH a la mezcla para neutralizar la acidez en la corriente de alimentación de sulfuro y cianamida. NaOH se añadió como una solución acuosa al 25% y se agitó durante aproximadamente 5 minutos antes de añadir el hipoclorito de sodio. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

20 Tabla 2

Número de experiencia	Moles de NaOH	Compuesto de sulfilimina (% de rendimiento)	Compuesto de sulfóxido (% de rendimiento)
1	ninguno	89,3	7,85
2	0,00130	91,2	5,82
3	0,00064	91,5	5,81

La Tabla 2 indica que la adición de NaOH a la mezcla aumentó el rendimiento del compuesto de sulfilimina y disminuyó el rendimiento del compuesto de sulfóxido.

Ejemplo 4

25 Preparación de *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina: adición de tampón

30 Se investigó el efecto de la adición de un tampón de fosfato a la corriente de alimentación de sulfuro en los rendimientos del compuesto de sulfilimina y el compuesto de sulfóxido según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 utilizando hipoclorito de sodio acuoso al 12%. El tampón de fosfato fue fosfato trisódico o fosfato diácido de sodio, con suficiente hidróxido de sodio utilizado para generar la sal trisódica. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Número de experiencia	Fosfato (moles %)	Compuesto de sulfilimina (% de rendimiento)	Compuesto de sulfóxido (% de rendimiento)
1	3	92,0	5,43
2	2	90,8	5,64
3	2	89,3	5,68
4	2	88,9	5,72
5	2	90,0	5,63
6	2	90,1	5,84
Promedio		90,2	5,66
7	Ninguno	89,2	6,32
8	Ninguno	89,5	6,50
Promedio		89,35	6,41

5 La adición del tampón de fosfato a la corriente de alimentación de sulfuro originó un aumento del rendimiento del compuesto sulfilimina, como se evidencia en la Tabla 3 por la diferencia en el rendimiento promedio del compuesto de sulfimina entre las experiencias que incluyen el tampón de fosfato en comparación con aquellas que carecen del tampón de fosfato.

También se investigó el efecto sobre los rendimientos del compuesto de sulfilimina y el compuesto de sulfóxido de la variación de la cantidad de tampón de fosfato utilizada. El tampón de fosfato se añadió en una manera tal como para producir fosfato trisódico. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

10 Tabla 4

Número de experiencia	Tampón de fosfato (moles %)	Compuesto de sulfilimina (Rendimiento por %)	Compuesto de sulfóxido (Rendimiento por %)
1	Nada	89,35	6,41
2	1	89,1	5,66
3	2	89,8	5,70
4	3	92,0	5,43
5	5	89,7	6,01

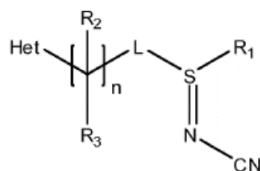
Se observó un efecto positivo de la adición del tampón fosfato a la corriente de alimentación de sulfuro en el intervalo evaluado 1-5 moles % de tampón de fosfato en relación con el compuesto de sulfuro.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de sulfilimina, que comprende:

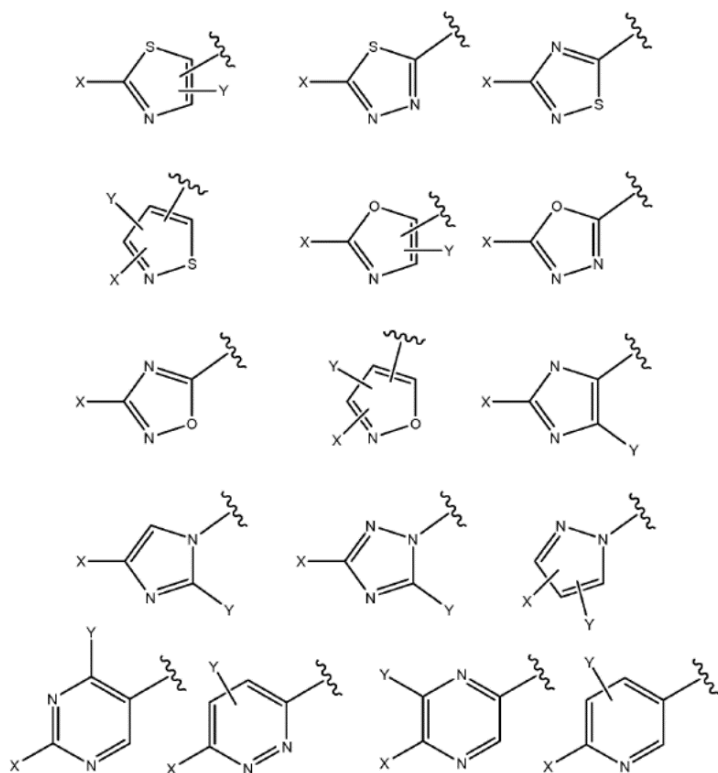
combinar un compuesto de sulfuro, cianamida, un compuesto de hipoclorito, y una base; y oxidar el compuesto de sulfuro para formar un compuesto de sulfilimina,

5 en donde el compuesto de sulfuro tiene la estructura química:



, donde

Het es un resto seleccionado del grupo que consiste en:



10 X es un resto seleccionado del grupo que consiste en un halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN, NO₂, SO_mR₆ donde m es un número entero de 0-2, COOR₄, y CONR₄R₅;

15 Y es un resto seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, un halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN, NO₂, SO_mR₁ donde m es un número entero de 0-2, COOR₄, CONR₄R₅, arilo, y heteroarilo;

n es un número entero de 0-3;

20 L es o bien un enlace sencillo, -CH(CH₂)_p- donde R₁, S y L tomados juntos son un anillo de 4, 5, o 6 miembros, y p es un número entero de 1-3, -CH(CH₂OCH₂)- donde R₁, S y L tomados juntos son un anillo de 6 miembros, o -CH- donde L, R₂, y el carbono común al que se conectan tomados juntos son un anillo de 4, 5 o 6 miembros con hasta, pero no más de, 1 heteroátomo;

R₁ es un resto seleccionado de un grupo que consiste en un alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₆,

alquinilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, un arilalquilo, heteroarilalquilo, o -CH₂- en los casos que R₁, S y L tomados juntos son un anillo de 4, 5, o 6 miembros;

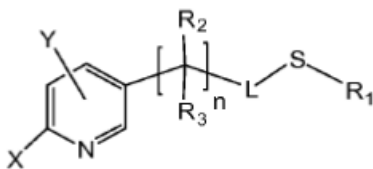
- 5 cada uno de R₂ y R₃ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN, SO_mR₆ donde m es un número entero de 0-2, COOR₄, CONR₄R₅, un arilalquilo, heteroarilalquilo, o R₂ y R₃ y el carbono común al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros;

Cada R₄ y R₅ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, un arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

- 10 R₆ es un resto seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquenilo C₃-C₆, un arilalquilo y un heteroarilalquilo.

2. El método de la reivindicación 1, que además comprende la adición de un tampón al compuesto de sulfuro, cianamida, compuesto de hipoclorito, y la base.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de sulfuro, tiene la estructura química:

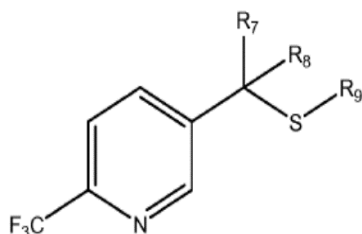


- 15 4. El método de la reivindicación 1, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en un hidróxido de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, y combinaciones de los mismos.

5. Un método para producir un compuesto sulfilimina, que comprende:

combinar 5-[1-alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, cianamida, un hipoclorito, y una base para formar un compuesto de sulfilimina.

- 20 6. El método de la reivindicación 5, en donde el 5-[1-alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina tiene la siguiente fórmula:



en donde

- 25 cada uno de R₇ y R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o cualquiera de R₇ y R₈ tomados junto con R₉ es un anillo saturado de 4 a 6 miembros o R₇ tomado junto con R₈ es un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de O o un átomo de N, y R₉ es un alquilo C₁-C₄ o R₉ tomado junto con cualquiera de R₇ o R₈ es un anillo saturado de 4 a 6 miembros.

7. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto de hipoclorito es una solución de compuesto de hipoclorito que comprende desde aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso de una sal metálica del ácido hipocloroso.

- 30 8. El método de la reivindicación 5, en donde la combinación de un compuesto de 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, cianamida, un compuesto de hipoclorito, y una base comprende combinar el compuesto de 5-[1-(alquiltio)alquil]-2-trifluorometilpiridina, una solución acuosa de cianamida, una solución acuosa de hipoclorito, y la base.

- 35 9. El método de la reivindicación 5, en donde la base se elige de un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, o combinación de los mismos, y preferiblemente la base es el hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

10. El método de la reivindicación 5, que además comprende añadir un tampón de fosfato a la corriente de alimentación.

11. El método de la reivindicación 1 o 7, que comprende hacer reaccionar el compuesto de sulfuro, la cianamida, el compuesto de hipoclorito, y una base a una temperatura de aproximadamente -40° C a aproximadamente 30° C.
12. Un método para producir *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina, que comprende:
- 5 proporcionar una corriente de alimentación que comprende 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina e impurezas ácidas;
- combinar una solución de cianamida acuosa, una solución de hipoclorito de sodio acuosa, una solución de hidróxido de sodio acuosa, y acetonitrilo con la corriente de alimentación; y separar una capa orgánica que comprende *N*-ciano-*S*-metil-*S*-[1-(6-trifluorometil-3-piridinil)etil]sulfilimina de una fase acuosa.
- 10 13. El método de la reivindicación 12, en donde la corriente de alimentación comprende de aproximadamente 1×10^{-5} moles a aproximadamente 1×10^{-4} moles de impurezas ácidas por gramo de alimentación.
14. El método de la reivindicación 12, en donde la solución acuosa de hipoclorito de sodio comprende de aproximadamente 12,5% en peso a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 12,5% en peso a 17% en peso de hipoclorito de sodio.
- 15 15. El método de la reivindicación 12, que comprende combinar de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de cianamida con relación a 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de hipoclorito de sodio con relación a 5-[1-(metiltio)etil]-2-trifluorometilpiridina, la solución acuosa de hidróxido sódico, y acetonitrilo con la corriente de alimentación, en donde la relación molar de la cianamida al hipoclorito de sodio es preferiblemente de
- 20 aproximadamente 1,2.