

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 915**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2016 PCT/EP2016/054193**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16139165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2016 E 16706659 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3265444**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida**

30 Prioridad:

**05.03.2015 EP 15157800**

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

**16.05.2019**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**BRÜNJES, MARCO y  
FORD, MARK, JAMES**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 712 915 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 la preparación de clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I).

5 Los derivados de piperidina-4-carbotioamida son precursores importantes para ingredientes farmacéuticos y agroquímicos activos (véase WO 2008/013622, WO 2011/072207 y WO 2011/076699).

10 La preparación de 4-cianopiperidina, como material de partida para la preparación de piperidina-4-carbotioamida, generalmente procede de la piperidina-4-carbámina y se conoce a partir de diversas referencias bibliográficas y patentes (*J. Org. Chem.* **1957**, 22, 984 - 986; US 2006/0084808). La deshidratación, por ejemplo por medio de oxocloruro de fósforo o cloruro de tionilo, origina en primer lugar el clorhidrato de 4-cianopiperidina correspondiente que, después de la neutralización con una base adecuada y posterior extracción, brinda acceso a la amina libre (4-cianopiperidina).

15 La preparación de piperidina-4-tioamida se efectúa de nuevo con adición de sulfuro de hidrógeno para brindar la 4-cianopiperidina. Bo obstante, en los procedimientos de preparación ya conocidos para derivados de piperidina-4-carbotioamida por medio de sulfuro de hidrógeno, por ejemplo en WO 2008/013622 y WO 2011/072207 y también en WO 2011/146182, WO 2009/094407 y US 2010/0240619, entre otros documentos, el material de partida 4-cianopiperidina *N*-sustituido es necesario en todos los casos, lo cual requiere una etapa de síntesis adicional. Existe una desventaja adicional en estos procedimientos dado que resulta necesario usar estequiométricamente una base (por ejemplo dietanolamina), se debe usar DMF como disolvente, se necesita un condensador de hielo seco o se debe realizar un tratamiento acuoso (grandes cantidades de residuos). Se usan bases alternativas, entre otras en  
20 WO 2011/072207 y en *Armîanskiĭ khimicheskĭĭ zhurnal* **1983**, 36, 610-614 (dietilamina, piridina y trietilamina); en este caso, el sulfuro de hidrógeno también puede usarse en la forma de una de sus sales (sulfuro de sodio, hidrogenosulfuro sódico, etc.). Una fuente adicional de sulfuro de hidrógeno utilizada también puede ser el sulfuro de amonio (que es estable solo como solución acuosa), como por ejemplo, en el documento WO 2013/127808 en la síntesis de una piperidina-4-carbotioamida sustituida.

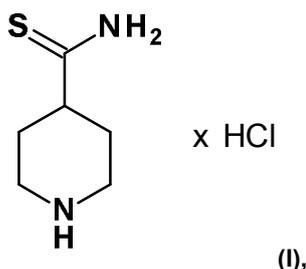
25 En la única síntesis descrita en la bibliografía de piperidina-4-carbotioamida (ver *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 984-986), la carga inicial es un 30% de solución metanólica de amoniaco y la 4-cianopiperidina, y finalmente se introduce el sulfuro de hidrógeno hasta que se complete la saturación. Este procedimiento también muestra las desventajas ya mencionadas, por ejemplo el uso adicional de una base (amoníaco).

30 La piperidina-4-tioamida obtenida a partir de la 4-cianopiperidina se puede usar para una amplia variedad de propósitos, incluida en la síntesis de derivados de tiazol. En lo que se denomina la síntesis de tiazol de Hantzsch, para este fin, las tioamidas se hacen reaccionar, por ejemplo, con derivados de cloroacetilo para brindar los correspondientes tiazoles. En el caso de algunos derivados de tioamida, puede ser ventajoso elegir condiciones de reacción ácidas, por ejemplo cuando uno de los co-reactivos tiene una amina primaria o secundaria como grupo funcional adicional, cuya reactividad se reduce claramente como resultado de la protonación deliberada, y que por lo tanto no conduce a ninguna reacción secundaria competitiva no deseada en la síntesis de tiazol.  
35

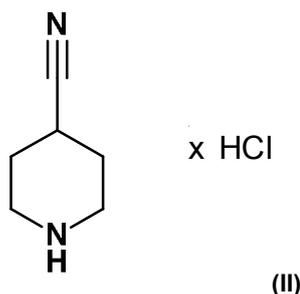
Por lo tanto, se desea obtener una ruta directa al clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I) sin tener que neutralizar el clorhidrato de 4-cianopiperidina (II) obtenido inicialmente para la reacción subsiguiente con sulfuro de hidrógeno. La ventaja está en el ahorro de una cantidad estequiométrica de la base requerida en cada caso para la operación de neutralización y de una cantidad estequiométrica adicional de cloruro de hidrógeno para reformar el clorhidrato correspondiente después de la preparación de la piperidina-4-carbotioamida.  
40

En vista de la técnica anterior descrita previamente, el problema que plantea la presente invención es generar un procedimiento que no tenga las desventajas anteriormente mencionadas y por lo tanto brindar una ruta más directa al clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I) con altos rendimientos.

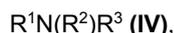
45 El problema previamente descrito se ha resuelto mediante un procedimiento para preparar clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida de la fórmula (I)



caracterizada porque el clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida de la fórmula (II)



se hace reaccionar con sulfuro de hidrógeno (III) en presencia de una cantidad catalítica de base de la fórmula (IV)



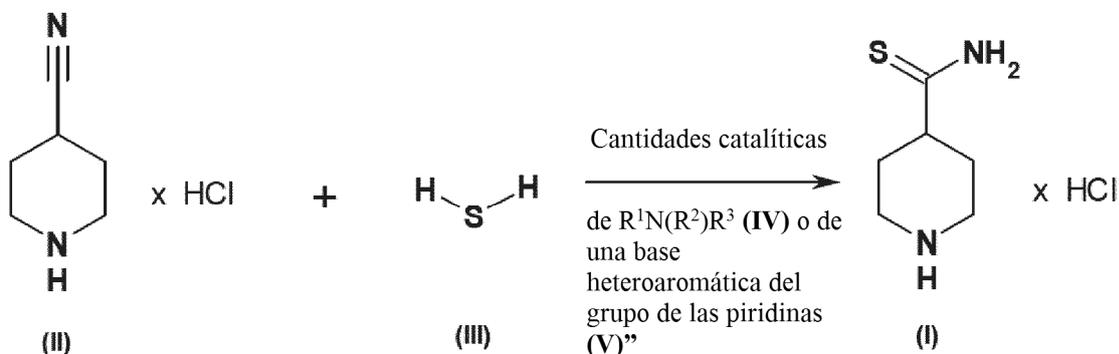
en la cual

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , arilo o heteroarilo o de una cantidad catalítica de base heteroaromática del grupo de las piridinas (V) y de un disolvente seleccionado de alcoholes primarios, secundarios y terciarios para brindar compuestos de la fórmula (I).

- 10 Sorprendentemente, el clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida de la fórmula (I) se puede preparar con buenos rendimientos y con alta pureza en diversos disolventes con adición solamente de una cantidad catalítica de base, lo cual significa que el procedimiento, de acuerdo con la invención, supera las desventajas mencionadas anteriormente de los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un recipiente de reacción cerrado.

#### Descripción del procedimiento

##### 15 Esquema 1:



Se prepara clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I) mediante la reacción de clorhidrato de 4-cianopiperidina (II) con sulfuro de hidrógeno (III) y una base (IV) o (V) en una cantidad catalítica en un disolvente adecuado.

- 20 La cantidad catalítica de la base (IV) o (V) utilizada está entre 0,1% y 20%, preferentemente entre 1% y 5%, basado en cada caso sobre la cantidad de clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I) usado.

- 25 Los disolventes adecuados son alcoholes primarios, secundarios y terciarios. Particular preferencia se le otorga a los alcoholes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. Se le otorga una preferencia muy particular al metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, i-butanol, ciclohexanol, ciclopentanol. Se prefiere especialmente el n-butanol. Se prefiere especial y adicionalmente el metanol. Se prefiere especial y adicionalmente el etanol. Se prefiere especial y adicionalmente el isopropanol. También se prefiere especial y adicionalmente el i-butanol. Se prefiere especial y adicionalmente el ciclohexanol. Se prefiere especial y adicionalmente el ciclopentanol.

- 30 El sulfuro de hidrógeno (III) se introduce en el recipiente de reacción en forma gaseosa y la presión interna del recipiente de reacción se controla y se ajusta a una presión en un intervalo entre 0 y 10 bar (presión relativa). Según su solubilidad en el disolvente particular usado, normalmente resulta necesario usar sulfuro de hidrógeno (III) al menos en una cantidad equimolar o en exceso (1,00 a 10 equivalentes, preferentemente 1,1 a 5 equivalentes, más preferentemente 1,5 a 3 equivalentes) en base al compuesto de la fórmula (II).

De acuerdo con la invención, las bases utilizadas para la reacción pueden ser bases de la fórmula (IV):  $R^1N(R^2)R^3$

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> se definen cada uno independientemente de la siguiente manera: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, fenilo, piridilo o bases heteroaromáticas del grupo de las piridinas (V), por ejemplo, picolina. Las bases preferidas son trietilamina, 3-picolina, di-n-butilamina, n-butilamina. Las bases particularmente preferidas son trietilamina y di-n-butilamina.

- 5 De acuerdo con la invención, el procedimiento normalmente se lleva a cabo entre 0 °C y 200 °C, preferentemente en el intervalo entre 20 °C y 100 °C, más preferentemente entre 40 °C y 80 °C.

El tiempo de reacción normalmente es entre 30 minutos y 48 horas, preferentemente entre 2 y 24 horas.

- 10 El tratamiento y aislamiento del compuesto de la fórmula (I) se efectúa generalmente por enfriamiento de la mezcla de reacción hasta un intervalo de temperatura entre -20 °C y 25 °C, liberando cualquier exceso de presión presente y luego filtrando el precipitado, lavándolo con el disolvente utilizado en cada caso y secado.

**Ejemplo para la preparación de clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I)**

- 15 50 ml de etanol, 15 g de clorhidrato de 4-cianopiperidina (102,2 mmol) y 0,52 g de trietilamina (5,1 mmol) se calientan a 60 °C en un reactor a presión de 250 ml. Posteriormente, se introduce hidrógeno sulfurado en el reactor, de tal manera que existe una presión manométrica constante de 4 bar. Después de 5 horas, no se introduce más sulfuro de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 12 horas más y después se enfría a 20 °C. El exceso de sulfuro de hidrógeno se descarga a través de un depurador de blanqueo con cloro, después la mezcla de reacción se enfría aún más a 10 °C y el espacio de gas del reactor se purga con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, los sólidos presentes en el reactor se filtran con succión mediante el uso de un filtro de succión de vidrio, se lavan una vez más con un poco de etanol (25 ml) y se secan por succión. Una vez terminado el secado a 20 40 °C bajo presión reducida, se obtienen 16,8 g (92,9 mmol, 91% del valor teórico) del clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I) deseado, con una pureza del 99% (<sup>1</sup>H NMR).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ = 9.49 (1H, s), 9.37 (1H, s), 9.03 (1H, bs), 3.40 (1H, bs), 3.28 (2H, m), 2.81 (3H, m), 1.93 (2H, m), 1.82 (2H, m);

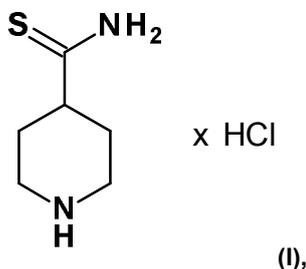
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz) δ = 209.8, 45.7, 42.5, 28.2 ppm.

- 25 Un procedimiento de reacción idéntico, excepto con el uso de bases alternativas, brinda los rendimientos que se listan a continuación:

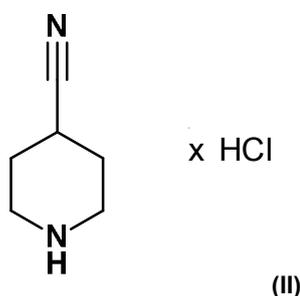
Base	Cantidad (%)	Rendimiento
-	-	0%
Trietilamina	5 %	91%
Trietilamina	1 %	83%
3-Picolina	5 %	66%
Di-n-butilamina	5 %	92%
n-Butilamina	5 %	73%

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida de la fórmula (I)

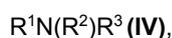


**caracterizada porque** el clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida de la fórmula (II)



5

se hace reaccionar con sulfuro de hidrógeno (III) en presencia de una cantidad catalítica de base de la fórmula (IV)



en la cual

- 10  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , arilo o heteroarilo o de una cantidad catalítica de base heteroaromática del grupo de las piridinas (V) y de un disolvente para brindar compuestos de la fórmula (I), en la cual la cantidad catalítica de la base (IV) o (V) utilizada está entre 0,1% y 20%, basado sobre la cantidad de clorhidrato de piperidina-4-carbotioamida (I) usado y en la cual el disolvente se selecciona de alcoholes primarios, secundarios y terciarios.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la base utilizada es trietilamina, 3-picolina, di-n-butilamina o n-butilamina.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la base utilizada es trietilamina.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en un recipiente de reacción cerrado.
- 20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de  $\geq 0$  °C.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el disolvente es un alcohol que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.
- 25 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el disolvente es metanol, etanol, isopropanol, terbutanol, i-butanol, n-butanol, ciclopentanol o ciclohexanol.