

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 299**

51 Int. Cl.:

C07C 277/08 (2006.01)

C07C 279/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2016 PCT/EP2016/070858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17042126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2016 E 16760497 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3347342**

54 Título: **Procedimiento para producir sales de biguanida y s-triazinas**

30 Prioridad:

11.09.2015 EP 15184873

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

05.12.2019

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**RESSEL, HANS-JOACHIM y
FORD, MARK JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 734 299 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 producir sales de biguanida y s-triazinas

La invención se refiere a un procedimiento para producir sales de biguanidina y s-triazinas.

5 Las triazinas simétricas, es decir, denominadas 1,3,5-triazinas o s-triazinas, son importantes intermediarios o incluso componentes de muchos principios activos farmacéuticos o agroquímicos según el tipo de sustituyentes. Su producción con frecuencia procede por medio de biguanidinas que se hacen reaccionar luego con un derivado de ácido carboxílico hasta dar las s-triazinas deseadas. Estas reacciones proceden con frecuencia solo con bajos rendimientos, por lo que se usan grandes excesos de derivados de ácido carboxílico generalmente costosos para aumentar el rendimiento. Otra desventaja de los métodos conocidos es que en la reacción de una biguanidina con un derivado de ácido carboxílico quiral, como, por ejemplo, ésteres lácticos o ésteres α -halogenocarboxílicos, la reacción procede con una gran pérdida de información estereoquímica en el átomo de α -carbono del derivado de ácido carboxílico.

15 Los métodos conocidos para producir sales de biguanidina son la reacción de cianamida con guanidinas y la reacción de cianoguanidina con sales de amonio a elevadas temperaturas en solución o en la fusión. Sin embargo, estos métodos presentan las desventajas de resultar en rendimientos inadecuados y purezas inadecuadas o también en mezclas a partir de las cuales resulta difícil aislar la sal de biguanidina deseada. Por tanto, la sal de biguanidina formada puede someterse a una degradación térmica en derivados de guanidina que dificultan el otro uso. Estos métodos también se deben considerar desventajosos en cuanto al aspecto de la seguridad. Por tanto, las reacciones de descomposición con frecuencia proceden de manera altamente exotérmica aún a una baja temperatura de inicio. Otro problema de seguridad es la acumulación de cianoguanidina durante el transcurso de la reacción con sales de amonio.

25 A los efectos de superar estas desventajas, el documento WO 2009/077059 A1 propone hacer reaccionar aminas o sus clorhidratos, con cianoguanidina con alcóxidos de aluminio hasta dar complejos intermediarios de biguanidina-aluminio que luego se hacen reaccionar con derivados de ácido carboxílico hasta dar s-triazinas. Mientras la reacción procede con muy buenos rendimientos, los grandes excesos requeridos de cianoguanidina y alcóxidos de aluminio resultan en cantidades considerables de desechos que tienen que eliminarse de manera costosa.

El objetivo de la presente invención era proporcionar un procedimiento para producir sales de biguanidina y s-triazinas que superara las desventajas de los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

Se halló ahora un procedimiento para producir sales de biguanidina y s-triazinas que:

- 30 - se puede realizar con una gran cantidad de aminas de diferentes estructuras,
 - requiere solamente un pequeño exceso de cianoguanidina,
 - procede sin la acumulación de cianoguanidina,
 - resulta en solo cantidades pequeñas de subproductos,
 - resulta en altos rendimientos y
 35 - procede sin una pérdida de información estereoquímica.

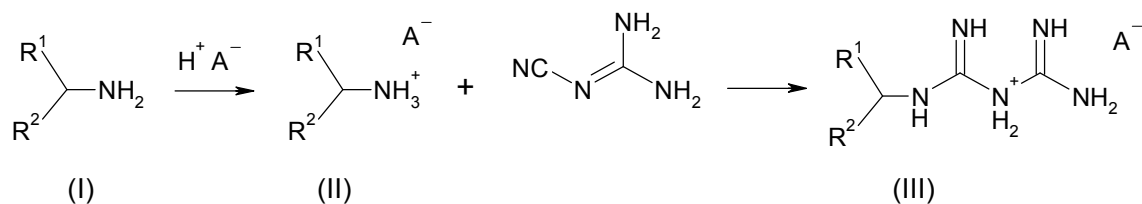
40 El uso de ciertos disolventes se sitúan características esenciales del procedimiento de acuerdo con la invención debido a que la sal de biguanidina que va a producirse se agrega en cantidades catalíticas al comienzo de la reacción. Se halló que la sal de biguanidina reacciona autocatalíticamente y las ventajas mencionadas anteriormente se realizan en particular cuando cantidades catalíticas de la sal de biguanidina que va a producirse se agregan al comienzo de la reacción. Estas cantidades catalíticas se pueden obtener mediante experimentos preliminares, opcionalmente también mediante otros procedimientos (todos los cuales logran rendimientos más bajos) y luego se emplean en el procedimiento de acuerdo con la invención. La sal de biguanidina producida de este modo se puede:

- A) aislar y almacenar como intermediario, o
 B) hacer reaccionar directamente con un reactivo adecuado hasta dar una 1,3,5-triazina.

45 Un objeto de la presente invención es, por consiguiente, A) un procedimiento para producir sales de biguanidina de fórmula (III), donde:

- a) una amina de fórmula (I) se convierte en una sal (II) con un ácido H^+A^- ,
 b) cianoguanidina y 0,5 a 10 mol por ciento de la sal de biguanidina (III) que va a producirse, referido a la amina de fórmula (I), en un disolvente aprótico polar se introducen por dosificación con agitación a temperatura elevada,
 50 c) después de enfriar la mezcla de reacción obtenida de este modo se succiona, se lava con disolvente y se seca y

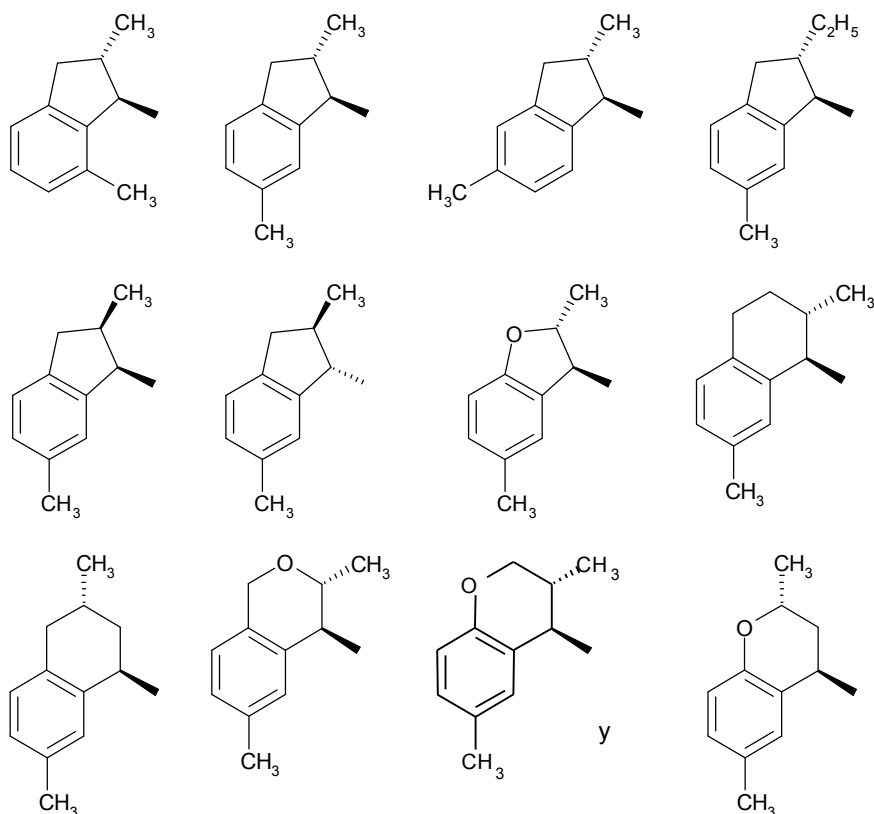
d) donde los sustituyentes son como se definen a continuación:



R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, alquilfenilo (C₁-C₄), en donde los últimos cuatro radicales mencionados se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

R² es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), donde estos cuatro radicales mencionados anteriormente se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo, metoxi y cicloalquilo (C₃-C₄), o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-cicloalquilo (C₃-C₈),

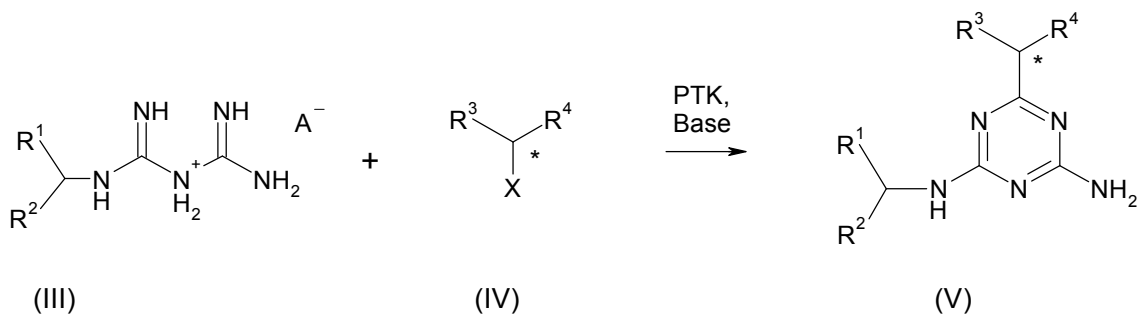
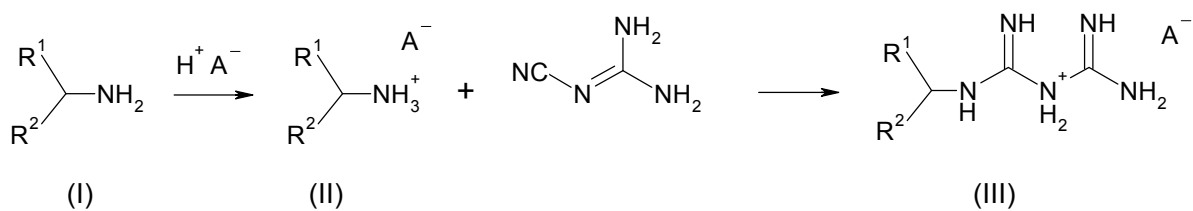


A⁻ es un anión de un ácido,

n es 0, 1, 2 o 3.

Otro aspecto de la presente invención es B) un procedimiento para producir s-triazinas de fórmula (V), que está caracterizado porque

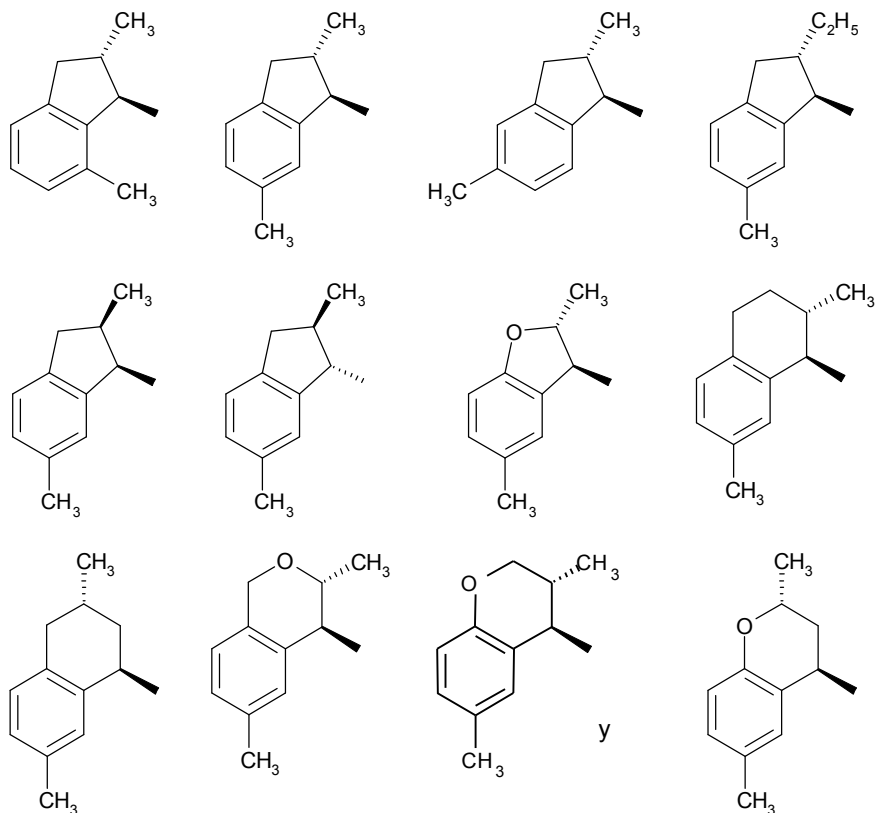
- una amina de fórmula (I) se convierte en una sal (II) con un ácido H⁺A⁻,
- cianoguanidina y 0,5 a 10 por ciento molar de la sal de biguanidina (III) que va a producirse, referido a la amina de fórmula (I), en un disolvente aprótico polar se introducen por dosificación con agitación a elevada temperatura,
- después de completar la reacción, se agregan un catalizador de transferencia de fase y una base,
- se dosifica un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IV), y
- donde los sustituyentes son como se definen a continuación:



R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, alquilfenilo (C₁-C₄), donde los últimos cuatro radicales mencionados se sustituyen mediante n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

5 R² es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), donde estos cuatro radicales mencionados precedentemente se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo, metoxi y cicloalquilo (C₃-C₄), o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-(C₃-C₈)-cicloalquilo,



10 A⁻ es un anión de un ácido,
n es 0, 1, 2 o 3,

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, en donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, en donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

5 X es alcocarbonilo (C₁-C₆), ciano o clorocarbonilo.

El átomo de carbono marcado con un asterisco (*) es un centro quiral con la condición de que R³ y R⁴ sean diferentes y ninguno de estos radicales sea hidrógeno.

10 En las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y en las siguientes fórmulas, los radicales alquilo que poseen más de dos átomos de carbono pueden ser de cadena recta o ramificada. Los radicales alquilos son, por ejemplo, metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i-, t- o 2-butilo, pentilos, hexilos como n-hexilo, i-hexilo y 1,3-dimetilbutilo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o cloro.

Si un grupo se polisustituye por radicales, ha de entenderse que este grupo se sustituye por uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de los radicales mencionados.

El anión A⁻ es, por ejemplo, Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, HCO₃⁻ o H₃CSO₃⁻.

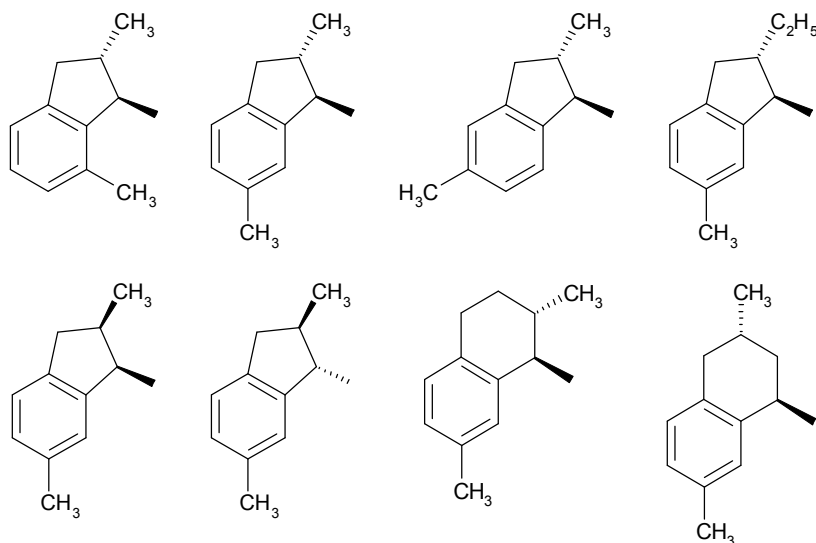
15 En una forma de realización preferida del objeto inventivo A), los sustituyentes se definen de la siguiente manera:

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, alquilfenilo (C₁-C₄), en donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

R² es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo o fenil-alquilo (C₁-C₄),

o

20 R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-cicloalquilo (C₃-C₈),



A⁻ es Cl⁻, Br⁻ o HSO₄⁻,

n es 0, 1, 2 o 3.

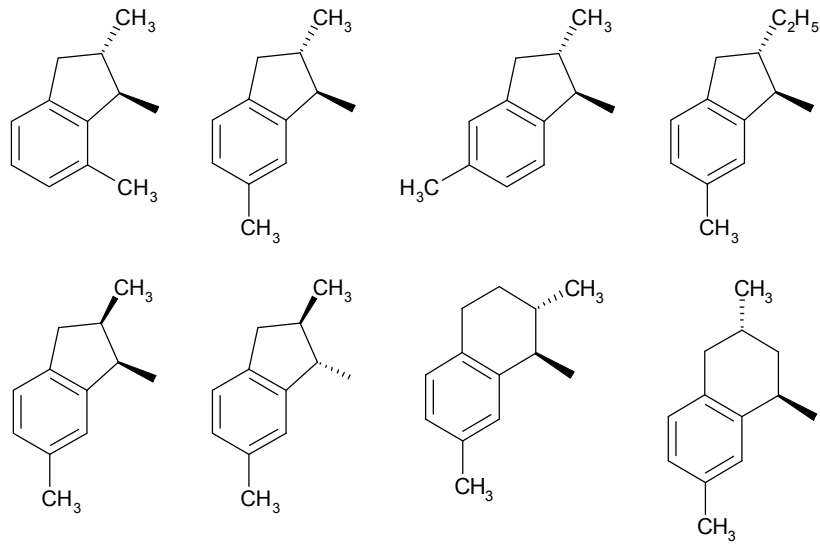
En una forma de realización preferente del objeto inventivo B), los sustituyentes tienen el siguiente significado:

25 R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, alquilfenilo (C₁-C₄), en donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen por n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

R² es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo-cicloalquilo (C₃-C₈),

30



A⁻ es Cl⁻, Br⁻ o HSO₄⁻;

n es 0, 1, 2 o 3,

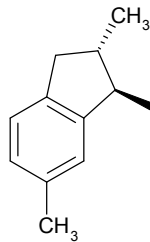
R³ es hidrógeno, cloro, flúor, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),

R⁴ es hidrógeno, cloro, flúor, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),

5 X es alcóxicarbonilo (C₁-C₆).

En una forma de realización especialmente preferente del objeto inventivo A, los sustituyentes tienen el siguiente significado:

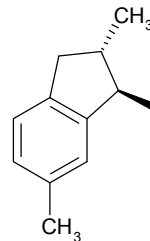
R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman el radical



10 A⁻ es Cl⁻.

En una forma de realización especialmente preferente del objeto inventivo B, los sustituyentes tienen el siguiente significado:

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman el radical



15 A⁻ es Cl⁻,

R³ es flúor,

R⁴ es metilo,

X es alcóxicarbonilo (C₁-C₆).

5 Las sales de amina (II) se pueden producir mediante la reacción de las aminas libres de fórmula (I) con un ácido, como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácidos sulfónicos como ácido metano sulfónico, de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las aminas libres se hallan disponibles en el comercio o se pueden producir mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

10 La reacción en el paso b) de ambos objetos inventivos A) y B) mencionados anteriormente se realiza generalmente a una temperatura de 100°C hasta el punto de ebullición del disolvente, con preferencia de 140°C a 148°C y con un exceso de 5% a 10% de cianoguanidina, referido a la sal de amina de fórmula (II). Los disolventes adecuados son anisol, acetato de n-hexilo, diclorobencenos y sus mezclas. Se prefiere anisol. Esta reacción se puede realizar a presión atmosférica y a elevada presión.

La reacción en el paso B) de ambos objetos inventivos A) y B) mencionados anteriormente se realiza con preferencia con 0,5 a 2 por ciento molar de la sal de biguanidina (III) que va a producirse.

15 Como catalizadores de transferencia de fase en el paso c) del objeto inventivo B) mencionado en segundo lugar se puede usar una gran cantidad de catalizadores de transferencia de fases conocidos por el experto en la técnica. Los catalizadores de transferencia de fases adecuados son polietilenglicoles, sales de amonio cuaternario y éteres corona. Se prefieren los polietilenglicoles como, PEG 2000.

20 El catalizador de transferencia de fases en el paso c) del objeto inventivo B) mencionado en segundo lugar se agrega generalmente en una cantidad de 0 a 10, con preferencia de 0,5 a 5, de manera especialmente preferente de 0,5 a 3, de manera muy especialmente preferente de 0,5 a 1,5 por ciento molar, referido a la amina de fórmula (I).

La base en el paso c) del objeto inventivo B) mencionado en segundo lugar se agrega generalmente en una cantidad de 100 a 500, con preferencia de 100-400, de manera especialmente preferente de 200 a 400 por ciento molar, referido a la amina de fórmula (I).

25 El derivado de ácido carboxílico de fórmula (IV) en el paso c) del objeto inventivo B) mencionado en segundo lugar se usa de manera conveniente en una cantidad de 100 a 250, con preferencia de 100-150, de manera especialmente preferente de 100-40 por ciento molar, referido a la amina de fórmula (I).

30 Como bases en los pasos c) y d) del objeto inventivo B) mencionado en segundo lugar son adecuados los carbonatos de metales alcali y metales alcalinotérreos. El carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio son especialmente adecuados. Se prefieren carbonato de potasio y carbonato de sodio, se prefiere especialmente el carbonato de potasio.

Los pasos individuales del procedimiento de acuerdo con la invención se realizan de manera conveniente en una atmósfera protectora de gas.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención en más detalle.

35 Ejemplo 1 (de acuerdo con el objeto inventivo A)

Producción de cloruro de amino-N{N-[(1R,2S)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamimidóil}iminometanamino: Se cargaron inicialmente 13,03 g (0,080 mol) de (1R,2S)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il-amina en 110 ml de metoxibenceno bajo una atmósfera de argón y se enfriaron hasta 0°C. Se agregaron luego 8,26 g (0,082 mol) de HCl conc. (36%) por goteo con agitación. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se calentó luego bajo vacío (20 mbar) hasta 100-120°C en un baño y se destiló una mezcla de agua y metoxibenceno hasta que el paso de agua se detuvo. Aún en una atmósfera de argón, se agregaron 1,22 g (4,5 mmol) del cloruro de amino-N{N-[(1R,2S)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamimidóil}iminometanamino que va a producirse (obtenido a partir de un experimento preliminar) seguido por la adición de 7,5 g (88 mmol) de cianoguanidina por medio de una dosificación de sólidos durante 2,5 horas a 145-149°C. El avance de la reacción se controló por medio de una HPLC. La mezcla se agitó luego durante otra 1,5 hora a 145-148°C y luego se enfrió hasta 75°C. Se agregaron luego 8 ml de metanol y la mezcla se enfrió más aún hasta 20°C con agitación. El producto cristalino se succionó bajo vacío con una frita y se lavó dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Tras el secado bajo vacío (70°C/15 mbar) se obtuvieron 22,25 g de cloruro de amino-N{N-[(1R,2S)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamimidóil}iminometanamino con un 99% de pureza. Al tomar en cuenta la cantidad catalíticamente empleada, esto se corresponde con un rendimiento de 92,4% teórico.

Ejemplo 2 (de acuerdo con el objeto inventivo A)

En condiciones análogas a las mencionadas en el ejemplo 1, a partir de 1-ciclobutil-3-fenilpropilamina se obtuvo el cloruro de biguanidina correspondiente con un rendimiento de 78%.

Ejemplo 3 (de acuerdo con el objeto inventivo A)

En condiciones análogas a las mencionadas en el ejemplo 1, a partir de (1*R*,2*S*)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-amina y ácido carbónico se obtuvo el carbonato de biguanidina correspondiente con un rendimiento de 90%.

Ejemplo 4 (de acuerdo con el objeto inventivo A)

- 5 En condiciones análogas a las mencionadas en el ejemplo 1, a partir de (1*R*,2*S*)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-amina y bromuro de hidrógeno se obtuvo el bromuro de biguanidina correspondiente con un rendimiento de 69%.

Ejemplo 5 (de acuerdo con el objeto inventivo B)

Producción de N-[(1*R*,2*S*)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-[(1*R*)-1-fluoroetil]-1,3,5-triazin-2,4-diamina:

- 10 Se cargaron inicialmente 12,0 g (73,6 mmol) de (1*R*,2*S*)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-amina en 170 ml de metoxibenceno en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron hasta 5°C. Se dosificaron luego 7,61 g (75,1 mmol) de HCl conc. (36%) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A 80 mbar y con calentamiento hasta 90-115°C, se destiló una mezcla de agua y metoxibenceno hasta que el paso de agua se detuvo.

- 15 La suspensión restante se mezcló luego con 0,52 g (1,84 mmol) del cloruro de amino-N{N-[(1*R*,2*S*)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamimidóil}iminometanamino que va a producirse (obtenido a partir de un experimento preliminar) y se calentó hasta 145°C. Se agregaron luego 6,88 g (81,0 mmol) de cianoguanidina durante dos horas a 145-147°C. La mezcla se agitó luego a aproximadamente 147°C durante otras 4 horas y después se enfrió.

- 20 A 90°C, se agregaron inicialmente 0,5 g de PEG 2000 y 41,1 g (295 mmol) de carbonato de potasio seco, pulverizado. A 95°C, se agregaron inicialmente 9,0 g, y después de una hora, se agregaron otros 2,0 g (103 mmol en total) de 2-fluoropropionato (*R*)-metilo. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante un total de 5 horas.

- 25 Siguió luego un enfriamiento hasta 50°C, filtrado y lavado tibio dos veces con 10 ml de metoxibenceno en cada caso. Los filtrados se concentraron en un evaporador giratorio. El residuo se tomó en 40 ml de metanol y el producto se precipitó gradualmente mediante la adición de agua. El sólido se succionó, se lavó dos veces con agua y se secó hasta obtener un peso constante en una cabina de secado en vacío. Ello proporcionó 20,5 g de N-[(1*R*,2*S*)-2,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-[(1*R*)-1-fluoroetil]-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

Ejemplo 6 (de acuerdo con el objeto inventivo B)

En condiciones análogas a las mencionadas en el ejemplo 5, la bencilamina proporcionó la triazina correspondiente con un rendimiento de 58%.

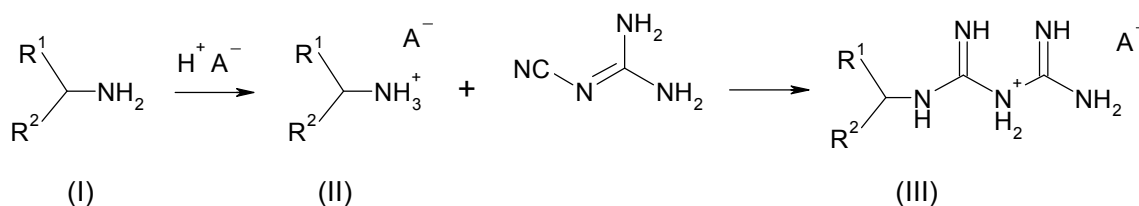
Ejemplo 7 (de acuerdo con el objeto inventivo B)

- 30 En condiciones análogas a las mencionadas en el ejemplo 5, la cis-4-fenil-ciclohexilamina proporcionó la triazina correspondiente con un rendimiento de 51%.

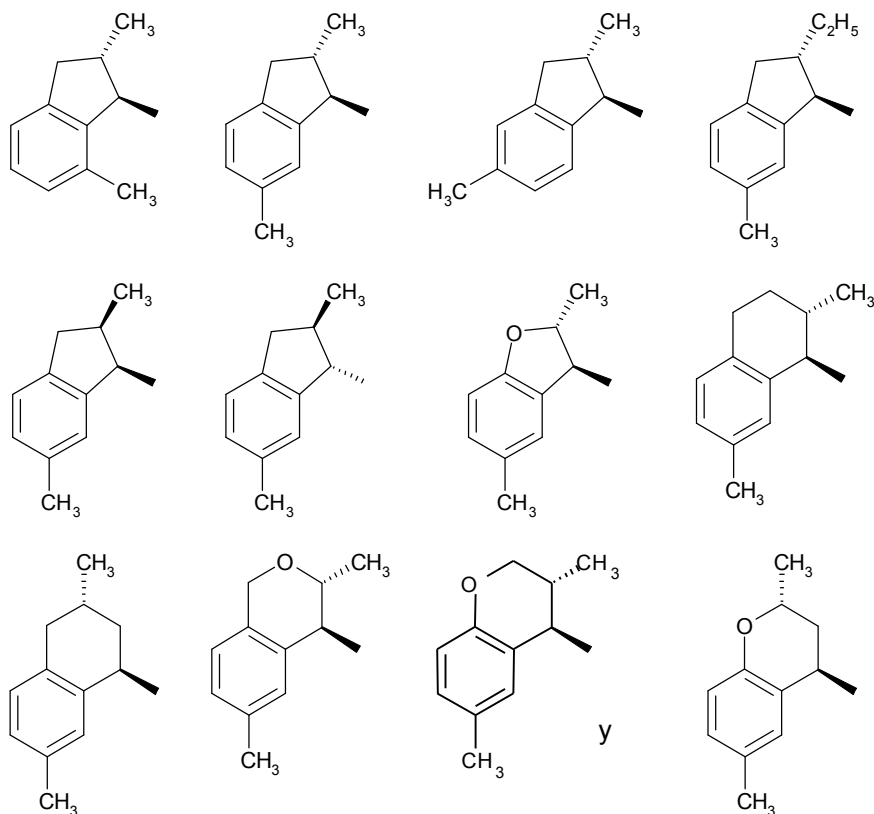
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir sales de biguanidina de fórmula (III), que está caracterizado porque

- a) se convierte una amina de fórmula (I) en una sal (II) con un ácido H⁺A⁻,
- b) se agregan con agitación a temperatura elevada cianoguanidina y del 0,5 al 10 por ciento molar de la sal de biguanidina (III) que va a producirse, referido a la amina de fórmula (I), en un disolvente aprótico polar,
- c) después de enfriar la mezcla de reacción obtenida de ese modo se succiona, se lava con disolvente y se seca
- d) donde los sustituyentes son como se definen a continuación:



- 10 R¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, alquilfenilo (C₁-C₄), donde los últimos cuatro radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,
- 15 R² significa alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), donde estos cuatro radicales mencionados anteriormente se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo, metoxi y cicloalquilo (C₃-C₄), o
- R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-cicloalquilo (C₃-C₈),



- 20 A⁻ significa un anión de un ácido,
n significa 0, 1, 2 o 3.

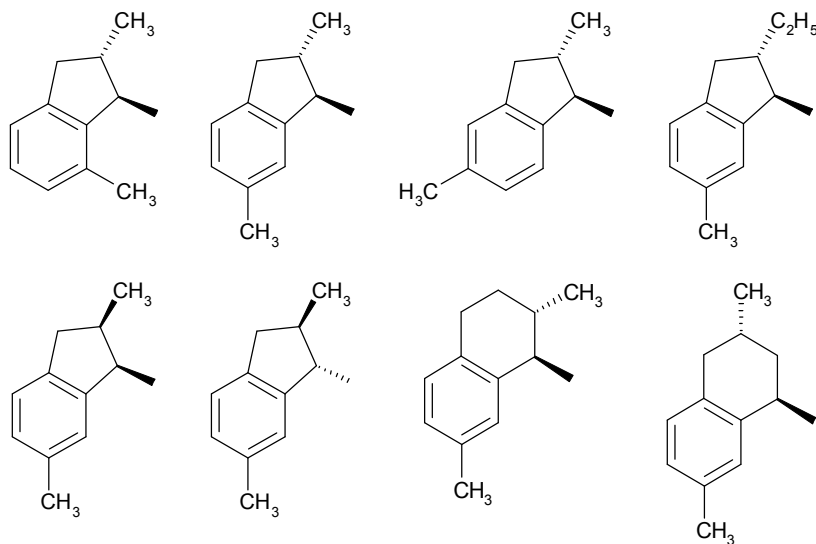
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde

R¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, alquilfenilo (C₁-C₄), donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

R² significa alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo o fenil-alquilo (C₁-C₄),

o

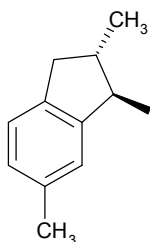
- 5 R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-cicloalquilo (C₃-C₈),



10

A⁻ significa Cl⁻, Br⁻ o HSO₄⁻,
n significa 0, 1, 2 o 3.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman el radical



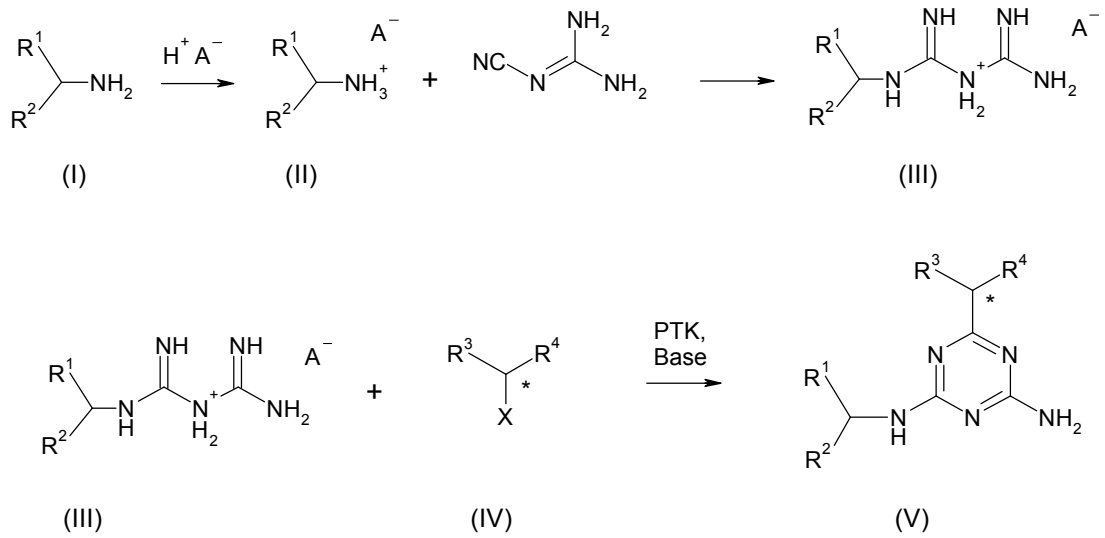
15

y
A⁻ significa Cl⁻.

4. Procedimiento para producir s-triazinas de fórmula (V), que está caracterizado porque

20

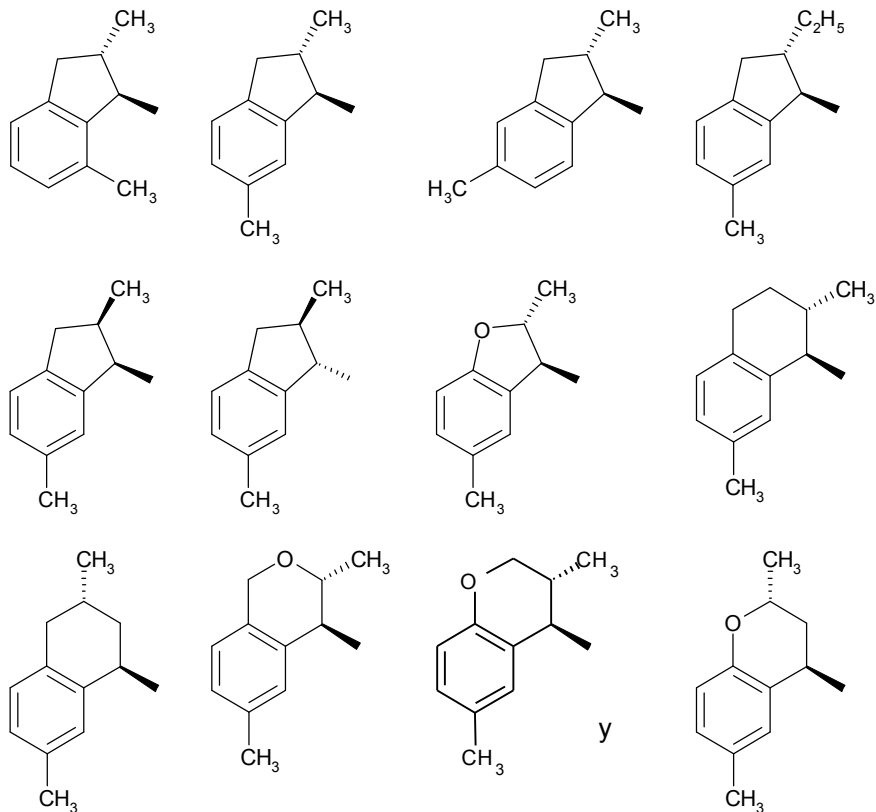
- una amina de fórmula (I) se convierte en una sal (II) con un ácido H⁺A⁻,
- se agregan con agitación a temperatura elevada cianoguanidina y del 0,5 al 10 por ciento molar de la sal de biguanidina (III) que va a producirse, referido a la amina de fórmula (I), en un disolvente aprótico polar,
- después de completar la reacción, se agregan un catalizador de transferencia de fases y una base,
- se dosifica un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IV) y
- donde los sustituyentes son como se definen a continuación:



5 R¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, alquilfenilo (C₁-C₄), donde los últimos cuatro radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

R² significa alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, fenil-(C₁-C₄)-alquilo, donde estos últimos cuatro radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo, metoxi y cicloalquilo (C₃-C₄), o

10 R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-cicloalquilo (C₃-C₈),



A⁻ es un anión de un ácido,

n significa 0, 1, 2 o 3,

R³ significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

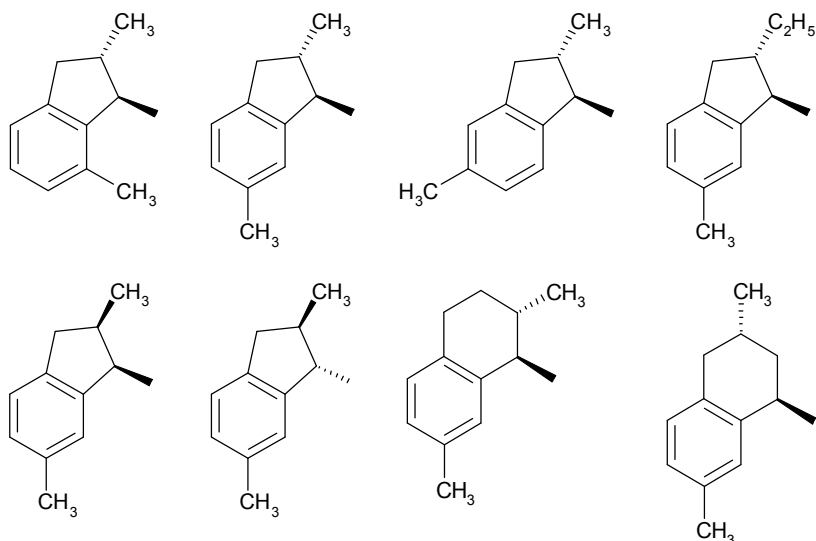
5 R⁴ significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi, X es alcóxicarbonilo (C₁-C₆), ciano o clorocarbonilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en donde

R¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, alquilfenilo (C₁-C₄), donde los últimos tres radicales mencionados se sustituyen con n radicales del grupo que consta de metilo, etilo, propilo y metoxi,

10 R² significa alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical del grupo que consta de cicloalquilo (C₃-C₈), fenil-cicloalquilo (C₃-C₈),



A⁻ significa Cl⁻, Br⁻ o HSO₄⁻,

n significa 0, 1, 2 o 3,

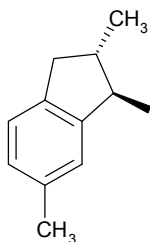
15 R³ significa hidrógeno, cloro, flúor, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),

R⁴ significa hidrógeno, cloro, flúor, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),

X significa alcóxicarbonilo (C₁-C₆).

6. Procedimiento según las reivindicaciones 4 o 5, en donde

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman el radical



20

A⁻ significa Cl⁻,

R³ significa flúor,

R⁴ significa metilo,

X significa alcóxicarbonilo (C₁-C₆).

25 7. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la reacción en el paso b) se realiza a una temperatura de desde 100 °C hasta el punto de ebullición del disolvente y con un exceso del 5 % al 10 % de cianoguanidina, referido a la sal de amina de fórmula (II).

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde la reacción en el paso b) se realiza en anisól.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la reacción en el paso b) se realiza con del 0,5

al 2 por ciento molar de la sal de biguanidina (III) que va a producirse.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la reacción en el paso c) se realiza con del 0,5 al 5 por ciento molar, referido a la amina de fórmula (I), de un polietilenglicol como catalizador de transferencia de fases.

5 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la reacción en el paso c) se realiza con el 100-400 por ciento molar, referido a la amina de fórmula (I), de una base del grupo que consta de carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en donde la reacción se realiza con el 100-150 por ciento molar de carbonato de potasio, referido a la amina de fórmula (I).