

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 582**

51 Int. Cl.:

C07D 211/62 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015 PCT/EP2015/062650**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15729776 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3154942**

54 Título: **Preparación de piperidin-4-carbotioamida**

30 Prioridad:

11.06.2014 EP 14172038

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

13.04.2020

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 2 753 582 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

Preparación de piperidin-4-carbotioamida

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar piperidin-4-carbotioamida.

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

10 Los procedimientos a los que se hace referencia en WO 2008/013622 y WO 2011/072207 y, entre otros, también en WO 2011/146182, WO 2009/094407 y US 2010/0240619 para preparar derivados de piperidin-4-carbotioamida todos emplean 4-cianopiperidina *N*-sustituida como material de partida. Sin embargo, la desventaja de estos procedimientos es que los mismos requieren ya sea cantidades estequiométricas de una base (por ejemplo, dietanolamina), DMF como solvente, un condensador de hielo seco o una elaboración acuosa (grandes cantidades de desperdicio). Adicionalmente, se puede suponer que dichos procedimientos requieren un gran exceso de sulfuro de hidrógeno.

15 La dietilamina, piridina y trietilamina son citadas como bases alternativas en, entre otros, WO 2011/072207 y *Armîanskîi khimicheskîi zhurnal* **1983**, 36, 610-614, igualmente también puede utilizarse el sulfuro de hidrógeno en forma de una de sus sales (sulfuro de sodio, hidrógenosulfuro de sodio, etc.). El primer documento nombrado se refiere a un tiempo largo de reacción (72 horas) en una reacción ejemplar descrita en términos experimentales.

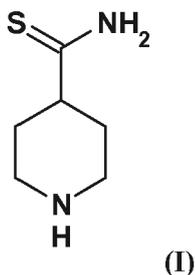
20 Una fuente de sulfuro de hidrógeno adicional que se puede emplear, según lo descrito, por ejemplo, en WO 2013/127808 en la síntesis de una piperidin-4-carbotioamida sustituida, es sulfuro de amonio (estable solamente como una solución acuosa). Este documento describe nuevamente tiempos relativamente largos de reacción (24 horas) y, adicionalmente, existe nuevamente la necesidad en la presente de una elaboración acuosa de la solución de reacción de DMF y también para la extracción del producto con posterior purificación cromatográfica.

El documento US2010/197703 describe una mezcla de metanol y tetrahidrofurano en lugar de la dimetilformamida utilizada predominantemente. En la presente se utiliza igualmente el sulfuro de amonio acuoso. Sin embargo, las desventajas mencionadas anteriormente son encontradas aquí también, donde un problema adicional es el rendimiento muy bajo solamente del 25%.

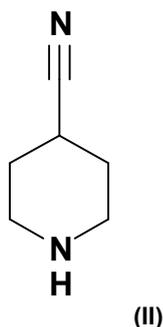
25 La única síntesis de la bibliografía técnica de piperidin-4-carbotioamida (**I**), en este sentido, véase *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 984-986, comprende cargar inicialmente una solución de amoníaco metanólico al 30% y la 4-cianopiperidina y posteriormente introducir sulfuro de hidrógeno hasta saturación completa. Sin embargo, este procedimiento también tiene desventajas, por ejemplo, el uso adicional de una base (amoníaco) y un tiempo largo de reacción de 48 horas.

30 El problema abordado por la presente invención en vista del estado de la técnica descrito anteriormente en la presente es el de proporcionar un procedimiento que no tenga las desventajas mencionadas anteriormente y que, por consiguiente, proporcione una ruta de alto rendimiento hacia piperidin-4-carbotioamida (**I**).

Se ha descubierto ahora que el problema descrito anteriormente es resuelto mediante un procedimiento para preparar piperidin-4-carbotioamida de fórmula (**I**),



35 caracterizado porque se hace reaccionar 4-cianopiperidina de fórmula (**II**),

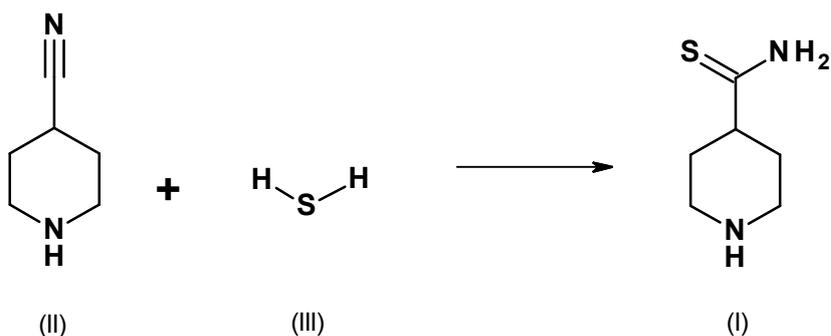


con sulfuro de hidrógeno (III) en presencia de un solvente para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

5 Sorprendentemente, se obtiene la piperidin-4-carbotoamida de fórmula (I) con buenos rendimientos y pureza elevada en diversos solventes sin la adición de una base adicional, superando así el procedimiento de acuerdo con la invención las desventajas mencionadas anteriormente de los procedimientos de preparación del estado de la técnica. Esta reacción se lleva a cabo, preferentemente, en un recipiente de reacción sellado.

Descripción del procedimiento

Esquema 1:



10 Se prepara piperidin-4-carbotoamida (I) haciendo reaccionar 4-cianopiperidina (II) con sulfuro de hidrógeno (III) en un solvente adecuado a una temperatura de $\geq 0^{\circ}\text{C}$ en un recipiente de reacción sellado.

Los solventes adecuados son solventes seleccionados del grupo que consiste en éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter metil terbutílico), alifáticos y aromáticos (por ejemplo heptano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, i-butanol, ter-butanol, ciclopentanol, ciclohexanol), amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida), agua y también las mezclas de los mismos. Entre estos, se prefieren los alcoholes, tanto primarios como secundarios aunque también los alcoholes terciarios. Se prefieren particularmente los alcoholes que comprenden entre 1 y 10 átomos de carbono. Se prefieren muy particularmente el metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, i-butanol, ciclohexanol, ciclopentanol. El n-butanol es específicamente preferido. El metanol es adicionalmente específicamente preferido. El etanol es específicamente preferido adicionalmente. El isopropanol es específicamente preferido adicionalmente. El i-butanol es específicamente preferido adicionalmente. El ciclohexanol es específicamente preferido adicionalmente. El ciclopentanol es específicamente preferido adicionalmente.

Se introduce sulfuro de hidrógeno (III) en el recipiente de reacción en forma gaseosa y se monitorea y ajusta la presión interna del recipiente de reacción hasta una presión en un rango entre 0 y 10000 hPa (10 bar) (presión relativa). En general, dependiendo de su solubilidad en el solvente particular empleado, el sulfuro de hidrógeno (III) debe ser empleado en al menos 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 fórmula (II).

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo, en general, a una temperatura entre 0°C y 200°C , preferentemente en el rango entre 20°C y 100°C , más preferentemente entre 40°C y 80°C .

30 El tiempo de reacción es generalmente entre 30 minutos y 24 horas, preferentemente entre 2 y 12 horas.

La preparación y el aislamiento del compuesto de fórmula (I) comprenden generalmente el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta un rango de temperatura entre -20°C y 25°C para hacer bajar el compuesto de fórmula (I) como precipitado. Se libera cualquier presión excesiva remanente y se separa por filtración el precipitado, se lava con el solvente en particular empleado y se seca.

Al someter al compuesto de fórmula (I) obtenido de ese modo al tratamiento con ácidos se obtienen las sales correspondientes.

Preparación ejemplar de piperidin-4-carbotioamida

5 En un reactor de presión de 250 ml, se calientan 100 ml de n-butanol y 25 g de cianopiperidina (220 mmol) hasta 60°C y luego se introduce sulfuro de hidrógeno en el reactor para mantener una presión excesiva constante de 4000 hPa (4 bar) (un total de 17,5 g (513 mmol) de sulfuro de hidrógeno se introduce en el reactor durante el tiempo de reacción). Después de 6 horas, no se introduce más sulfuro de hidrógeno, y se agita la mezcla de reacción a 60°C durante otras 6 horas y luego se enfría hasta 10°C durante 2 horas. Se libera el sulfuro de hidrógeno en exceso por medio de un blanqueador con cloro, luego se purga el espacio de gas del reactor con nitrógeno durante 15 minutos y el sólido que
10 baja luego se separa por filtración con succión por medio de un filtro de succión de vidrio. El sólido obtenido se lava una vez con n-butanol y se seca con succión antes de secarse por completo bajo vacío a 40°C.

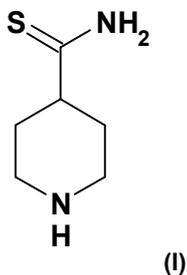
Esto proporciona 29,9 g (207 mmol, 90% de teoría) del producto deseado, piperidin-4-carbotioamida (I), con una pureza del 97% (¹H RMN).
15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 600 MHz) δ = 9,31 (1H, bs), 9,04 (1H, bs), 2,94 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,43 (m, 2H), 2,30 (bs, 1H), 1,58 ppm (m, 4H);
¹³C RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) δ = 212,1, 50,2, 45,5, 32,2 ppm.

La misma reacción llevada a cabo con solventes alternativos proporciona los rendimientos y purezas informados a continuación:

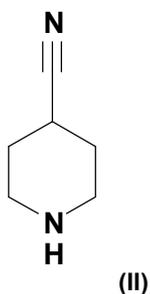
Solvente	Temp. / presión en exceso / eq. H ₂ S	Rendimiento	Pureza (¹ H RMN)
metanol	60°C / 4000 hPa (4 bar) / 3,2	85%	98%
etanol	60°C / 4 bar / 2,0	94%	96%
2-propanol	60°C / 4 bar / 2,0	87%	98%
n-butanol	60°C / 4 bar / 2,3	90%	97%
2-butanol	60°C / 4 bar / 1,9	85%	98%
1-pentanol	60°C / 4 bar / 2,0	80%	96%
ciclopentanol	60°C / 4 bar / 2,3	94%	97%

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de piperidin-4-carbotoiámina de fórmula (I),



caracterizado porque 4-cianopiperidina de fórmula (II),



5

se hace reaccionar con sulfuro de hidrógeno (III) en presencia de un solvente y sin adición de una base adicional para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

2. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en un recipiente de reacción sellado.

10 3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de $\geq 0^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre 20°C y 100°C , más preferentemente entre 40°C y 80°C .

15 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el solvente es un alcohol primario, secundario o terciario o una mezcla de los mismos o cualquiera de estos alcoholes se mezcla con otros solventes.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el solvente es un alcohol que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el solvente es metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, i-butanol, n-butanol, ciclopentanol o ciclohexanol.

20 7. Procedimiento de preparación de ingredientes farmacéuticos y agroquímicos activos, que comprende la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1.