

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 415**

51 Int. Cl.:

C07D 495/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2011 E 11748433 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2611814**

54 Título: **Procedimiento de preparación de ditiin-tetracarboximidaz**

30 Prioridad:

09.09.2010 US 381163 P
03.09.2010 EP 10175181

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2014

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

HIMMLER, THOMAS;
VOLZ, FRANK y
GELLER, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 415 T3

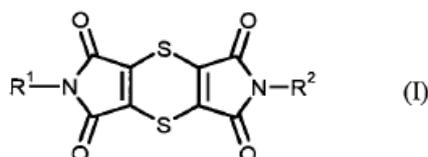
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de ditiin-tetracarboximidaz

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de ditiin-tetracarboximidaz.
Las ditiin-tetracarboximidaz son en sí conocidas. También es conocido que estas ditiin-tetracarboximidaz se pueden
usar como antihelmínticos contra parásitos internos de animales, más particularmente contra nematodos, y que
10 tienen actividad insecticida (véase el documento US 3.364.229). Además, se sabe que ciertas ditiin-
tetracarboximidaz poseen actividad antibacteriana y que tienen una cierta actividad contra organismos causantes de
micosis en seres humanos (véase "II Farmaco", 2005, 60, 944-947). También es conocido que las ditiin-
tetracarboximidaz se pueden usar como pigmentos en fotorreceptores electrofotográficos o como colorantes en
pinturas y polímeros (véanse los documentos JP-A 10-251265, PL-B 143.804).

Las ditiin-tetracarboximidaz de fórmula (I)

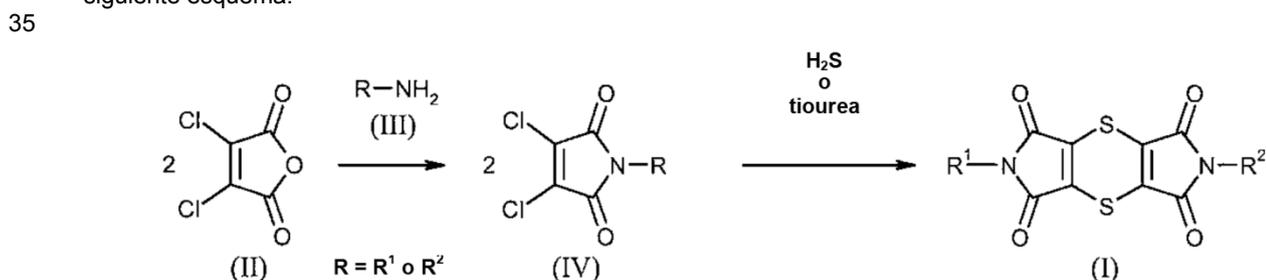


15 en la que

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, representan alquilo C_1-C_8 que está eventualmente
sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, cicloalquilo C_3-C_7 que está eventualmente
20 sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , arilo o aril(alquilo C_1-C_4) cada
uno de los cuales está eventualmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo
 C_1-C_4 , $-COR^4$ o sulfonilamino,
 R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , o arilo que está eventualmente sustituido una o
25 más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ,
 R^4 representa hidroxilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxilo C_1-C_4 ,

se pueden preparar de distintos modos conocidos.

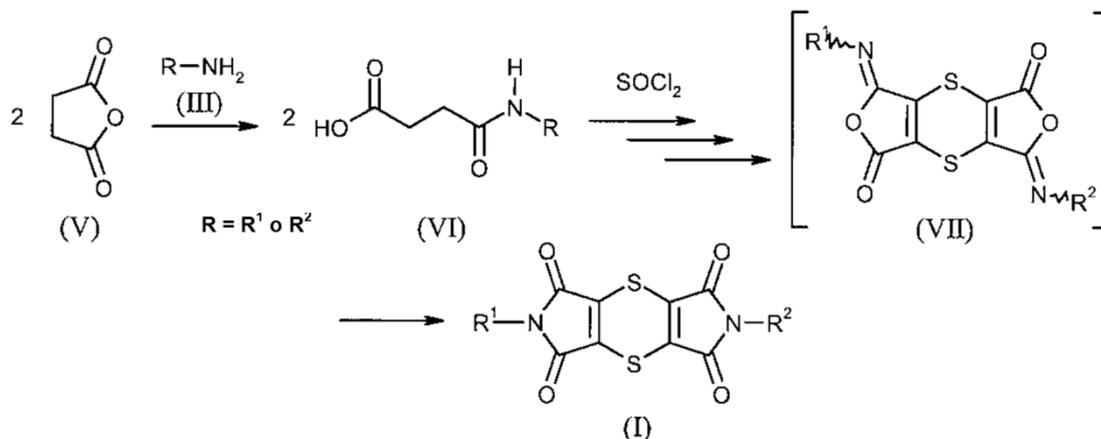
30 Por ejemplo, en un procedimiento (véase el documento US 3.364.229; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1559-1570), en una
primera etapa, se hace reaccionar el anhídrido de ácido dicloromaleico de fórmula (II) con una amina de fórmula (III),
eventualmente en presencia de un diluyente. A continuación, se hacen reaccionar las imidas de ácido dicloromaleico
de fórmula (IV) así obtenidas con un compuesto de azufre (por ejemplo, sulfuro de hidrógeno o tiourea). La
preparación de las ditiin-tetracarboximidaz de fórmula (I) mediante este procedimiento se puede ilustrar con el
siguiente esquema:



40 Este procedimiento tiene la desventaja de que, por ejemplo, manejar el sulfuro de hidrógeno gaseoso altamente
tóxico es, desde el punto de vista técnico, muy difícil, costoso y poco conveniente. Cuando se usa tiourea, se
obtienen subproductos no deseados junto con el producto deseado, que son muy difíciles de eliminar, restando valor
a los rendimientos obtenibles (véase *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 901-906).

45 En otro procedimiento que ha sido divulgado (véase "Synthetic Communications", 2006, 36, 3591-3597), en una
primera etapa, se hace reaccionar el anhídrido de ácido succínico de fórmula (V) con una amina de fórmula (III),
eventualmente en presencia de un diluyente. A continuación, se hacen reaccionar las monoamidas de ácido
succínico así obtenidas de fórmula (VI) durante 6 horas con un gran exceso de cloruro de tionilo en presencia de
dioxano como diluyente, a temperatura ambiente, dando, finalmente, en una secuencia de numerosas etapas de
reacción, las ditiin-tetracarboximidaz de fórmula (I). Opcionalmente, las ditiin-tetracarboximidaz se aíslan
50 directamente de la mezcla de reacción o mediante filtración tras la adición de agua. Dependiendo de las condiciones
de reacción (diluyentes) y de la naturaleza de los restos R, en determinadas circunstancias, es posible aislar las
ditiin-diisimidaz de fórmula (VII) antes de convertirlas en las ditiin-tetracarboximidaz de fórmula (I). Este

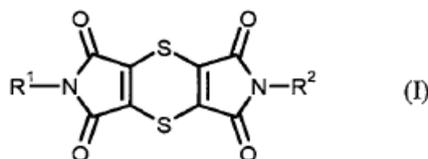
procedimiento de preparación de las ditiin-tetracarboximidias de fórmula (I) se puede ilustrar con el siguiente esquema:



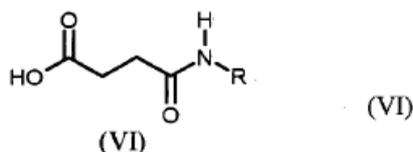
5 Las desventajas de este procedimiento son el largo tiempo de reacción y también el resultado, en el que bien los rendimientos obtenidos generalmente no superan aproximadamente el 30-40% del rendimiento teórico o, si lo hacen, las purzas de los productos aislados son inadecuadas (véanse los ejemplos comparativos). Otra desventaja, en el caso del tratamiento acuoso de la mezcla de reacción, es que implica la destrucción de grandes cantidades de cloruro de tionilo; los gases formados (SO₂ y HCl) tienen que ser eliminados. Asimismo, un inconveniente es el hecho de que, según la experiencia (véanse los ejemplos comparativos), el producto no se obtiene en una fracción. En cambio, con frecuencia, tras el aislamiento inicial del producto mediante filtración, tras un reposo prolongado (durante una noche, por ejemplo), precipita más producto del filtrado y se debe aislar de nuevo mediante filtración. Ocasionalmente esta operación debe llevarse a cabo una vez más. Este modo de trabajo es muy laborioso y requiere mucho tiempo.

15 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento de preparación de las ditiin-tetracarboximidias de fórmula (I) que sea técnicamente sencillo y económico.

20 Se ha descubierto un nuevo procedimiento para la preparación de ditiin-tetracarboximidias de fórmula general (I)



25 en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente, caracterizado porque en una primera etapa, se hacen reaccionar monoamidas de ácido succínico de fórmula (VI)



30 en la que R representa R¹ o R², con un exceso de cloruro de tionilo, eventualmente en presencia de un diluyente, a continuación, se retira el exceso de cloruro de tionilo y la mezcla de productos resultante se convierte, en una segunda etapa, en una mezcla de un disolvente orgánico, agua y un catalizador de transferencia de fase, en las ditiin-tetracarboximidias de fórmula (I).

35 De esta manera, se pueden obtener las ditiin-tetracarboximidias de fórmula (I) con un rendimiento mayor, un tiempo más corto y una pureza mejor. Además, es posible recuperar el disolvente orgánico.

La mezcla de productos obtenida en la primera etapa del procedimiento de la invención ya incluye también las ditiin-tetracarboximidias de fórmula (I), pero sus componentes principales son polisulfuros de fórmula (IX),

etoxilo, metilcarboniloxilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇ que está eventualmente sustituido una o más veces con cloro, metilo o trifluorometilo, fenilo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo o 2-metil-2-fenetilo, estando cada uno de los cuales eventualmente sustituido una a tres veces con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, -COR⁴, sulfonilamino.

5 R¹ y R² son con muy especial preferencia iguales o diferentes, y representan con muy especial preferencia hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo o ciclohexilo, estando cada uno de los cuales eventualmente sustituido con cloro, metilo o trifluorometilo.

R¹ y R² representan con particular preferencia simultáneamente metilo.

10 R³ representa preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, o es fenilo que está eventualmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o trifluorometilo.

R³ representa con especial preferencia hidrógeno, metilo, metilcarbonilo o fenilo.

R⁴ representa preferentemente hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo.

R⁴ representa con especial preferencia hidroxilo o metoxilo.

15 Como material de partida, se usa con especial preferencia metilamida del ácido succínico, dando como producto final el compuesto (I-1) 2,6-dimetil-1*H*,5*H*-[1,4]ditiin-[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-tetrona.

20 Si se usa *tert*-butilamida del ácido succínico como material de partida, el producto final obtenido es el compuesto (I-2) 2,6-di-*tert*-butil-1*H*,5*H*-[1,4]ditiin[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-tetrona.

Si se usa ciclohexilamida del ácido succínico como material de partida, el producto final obtenido es el compuesto (I-3) 2,6-diciclohexil-1*H*,5*H*-[1,4]ditiin[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-tetrona.

25 Si se usa propilamida del ácido succínico como material de partida, el producto final obtenido es el compuesto (I-4) 2,6-dipropil-1*H*,5*H*-[1,4]ditiin[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-tetrona.

Como productos intermedios se obtienen con especial preferencia

30 (VIII-1) S-(4-cloro-1-metil-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)clorotiosulfato (R = Me, X = Cl);

(IX-1) 3,3'-trisulfan-1,3-diilbis(4-cloro-1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = Me, n = 1);

(IX-2) 3,3'-disulfandiilbis(4-cloro-1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = Me, n = 0);

(IX-3) 3,3'-disulfandiilbis(1-*tert*-butil-4-cloro-1*H*-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = *t*-Bu, n = 0);

35 (IX-4) 3,3'-trisulfan-1,3-diilbis(1-*tert*-butil-4-cloro-1*H*-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = *t*-Bu, n = 1);

(IX-5) 3,3'-trisulfan-1,3-diilbis(4-cloro-1-ciclohexil-1*H*-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = ciclohexilo, n = 1).

40 La cantidad de cloruro de tionilo en la primera etapa del procedimiento de la invención es de entre 2 y 100 moles por mol de la monoamida de ácido succínico de fórmula (VI). Se prefiere usar entre 4 y 50 moles, más preferentemente cantidades de entre 10 y 40 moles, por mol de la monoamida de ácido succínico de fórmula (VI).

La temperatura de reacción en la primera etapa del procedimiento de la invención puede variar dentro de amplios límites y está comprendida entre 0 °C y 150 °C. Para obtener rendimientos espacio-tiempo satisfactorios, se prefiere trabajar a temperaturas de entre 20 °C y 120 °C, más preferentemente de entre 30 °C y 100 °C.

45 El tiempo de reacción en la primera etapa del procedimiento de la invención es de entre 10 minutos y 24 horas. Se prefiere trabajar durante entre 30 minutos y 6 horas, con especial preferencia entre 1 y 4 horas.

50 La primera etapa del procedimiento de la invención se puede llevar a cabo eventualmente en presencia de un diluyente que, en lo posible, sea inerte en las condiciones de reacción. Dichos diluyentes incluyen, a modo de ejemplo, hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano, isooctano; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, mesitileno, etilbenceno, anisol; hidrocarburos aromáticos clorados tales como clorobenceno, diclorobenceno, éteres tales como dietil éter, metil-*tert*-butil éter, tetrahydrofurano, dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, ésteres tales como éster metílico de ácido acético y éster etílico de ácido acético. Se prefiere trabajar en tolueno, xileno, mesitileno, etilbenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno o sin diluyente.

60 El cloruro de tionilo se puede retirar, en principio, mediante hidrólisis con agua. El cloruro de tionilo se retira preferentemente mediante destilación a presión reducida.

Asimismo, es posible separar el diluyente eventualmente presente mediante destilación a presión reducida y, si se desea, sustituirlo por otro disolvente. Sin embargo, preferentemente, sólo se separa mediante destilación el exceso de cloruro de tionilo y, a continuación, tras la adición de agua y catalizador de transferencia de fase, se continúa con la reacción en el mismo disolvente.

65 En la segunda etapa del procedimiento de la invención, el residuo que se obtiene tras la eliminación del cloruro de

tionilo en exceso y, eventualmente, del diluyente se disuelve en un nuevo diluyente y, tras la adición de un catalizador de transferencia de fase, aplicando calor en este disolvente, se convierte en las ditiin-carboximidias de fórmula (I). Preferentemente, durante este procedimiento, se agita la mezcla de reacción.

5 En la segunda etapa del procedimiento de la invención, se usan disolventes o mezclas de disolventes orgánicos. Estos disolventes preferentemente sólo son ligeramente miscibles con agua.

10 Los diluyentes adecuados para la segunda etapa del procedimiento de la invención incluyen, específicamente, hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano, isooctano, tolueno, xilenos, mesitileno, etilbenceno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenzono, agua o mezclas de estos diluyentes.

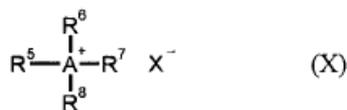
Se da preferencia al uso de hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano, isooctano, tolueno, xilenos, mesitileno, clorobenceno, diclorobenceno, agua o mezclas de estos diluyentes.

15 Se prefiere muy especialmente el uso de mezclas de agua y tolueno, xileno o clorobenceno.

A este respecto, se puede variar la proporción de mezcla de agua y disolvente orgánico dentro de amplios límites de, por ejemplo, 9:1 a 1:9.

20 Básicamente, como catalizadores de transferencia de fase (CTF) es posible usar todos los compuestos con una actividad conocida como CTF. Dichos compuestos pueden ser, por ejemplo, catalizadores de transferencia de fase de la serie de las sales de amonio cuaternario o de las sales de fosfonio cuaternario.

25 Este catalizador de transferencia de fase posee preferentemente la fórmula general (X)



en la que

30 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí iguales o diferentes y representan alquilo C_1 - C_{28} de cadena lineal o ramificada, arilo C_6 - C_{10} o bencilo,
 X representa halógeno, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato o acetato (preferentemente, bromo, cloro, flúor, hidrogenosulfato, sulfato, fosfato y acetato),
 35 A es N o P.

Los ejemplos que se pueden dar de dichos catalizadores de transferencia de fase incluyen fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, acetato e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, bromuro, yoduro de tetraetilamonio, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, hidrogenosulfato de metiltributilamonio; cloruro, bromuro de bencilododecildimetilamonio, bromuro, cloruro de benciltrietilamonio; cloruro, bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio, cloruro de metiltridecilamonio, bromuro, cloruro de tetraoctilamonio, cloruro, bromuro de didecildimetilamonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, bromuro de etiltrifenilfosfonio, yoduro de etiltrifenilfosfonio y acetato de etiltrifenilfosfonio.

45 Además, para los catalizadores de transferencia de fase, también es posible emplear sales de 4-dialquilaminopiridinio o sales de hexaalquilguanidinio.

Se da preferencia al uso de cloruro de metiltrioctilamonio (nombre comercial Aliquat® 336; presente en una mezcla con cloruro de metiltridecilamonio), cloruro, bromuro de metiltridecilamonio, bromuro, cloruro de tetraoctilamonio, cloruro, bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro, bromuro de didecildimetilamonio y cloruro o bromuro de bencilododecildimetilamonio para su uso como catalizadores de transferencia de fase.

50 La cantidad de catalizador de transferencia de fase en el procedimiento de acuerdo con la invención se puede variar dentro de amplios límites. La cantidad es preferentemente de entre el 0,1 y 10 por ciento en moles, en base a la amida de ácido succínico de fórmula (VI), más preferentemente de entre el 1 y 7 por ciento en moles, en base a la amida del ácido succínico de fórmula (VI).

60 En una forma de realización adicional del procedimiento, es posible emplear en la siguiente mezcla de reacción para llevar a cabo la segunda etapa del procedimiento de la invención el filtrado que se obtiene después del aislamiento del producto de fórmula general (I) mediante filtración y que es de dos fases cuando —como se prefiere— se usa una mezcla de agua y un diluyente orgánico que es inmisible o sólo un poco miscible con agua. Esto se puede repetir una serie de veces, preferentemente hasta diez veces, más preferentemente hasta cinco veces. Como resultado de ello, no sólo se reduce significativamente el uso del catalizador de transferencia de fase en relación con

la amida del ácido succínico de fórmula general (VI), sino que, al mismo tiempo, también se reducen significativamente las cantidades necesarias de diluyente orgánico y agua, y esto hace que el procedimiento sea aún más económico.

- 5 En función del catalizador de transferencia de fase que se use, también es posible la reutilización de sólo la fase orgánica, tras la eliminación del producto deseado.

10 La temperatura de reacción en la segunda etapa del procedimiento de la invención se puede variar dentro de amplios límites y está comprendida entre 0 °C y 200 °C. Es preferible trabajar a temperaturas de entre 20 °C y 150 °C, más preferentemente de entre 30 °C y 130 °C.

El tiempo de reacción en la segunda etapa del procedimiento de la invención es de entre 5 minutos y 24 horas. Se prefiere trabajar durante entre 30 minutos y 12 horas, más preferentemente entre 1 y 8 horas.

- 15 El procedimiento de la invención se ilustra, pero sin limitación, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

20 Se dispusieron previamente 5,24 g [40 mmol] de metilamida del ácido succínico y se añadieron 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5 °C. Luego se introdujo la disolución resultante gota a gota en el transcurso de aproximadamente 20 minutos en 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 9,3 g de un aceite espeso de color marrón que, de acuerdo con el análisis de HPLC y CL-EM, contenía 11,1 por ciento en superficie del compuesto (VIII-1), 26,3 por

25 ciento en superficie del compuesto (I-1), 5,8 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 0) y 24,7 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 1).

30 Se disolvió este aceite en 30 ml de tolueno, se añadieron 0,2 g de Aliquat® 336 y, a continuación, se añadieron 10 ml de agua gota a gota. Se calentó esta mezcla con agitación intensa a 80 °C durante 4 horas. Tras ello, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con agua y etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 3,10 g de un sólido negro, que de acuerdo con el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,3 por ciento en superficie del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 54,5% del rendimiento teórico.

35 Ejemplo 2

Se procedió como en el Ejemplo 1, pero añadiendo 0,4 g de una disolución acuosa al 50% de cloruro de bencildodecildimetilamonio (Zephirol®) como catalizador de transferencia de fase. Se obtuvieron 3,27 g de sólido negro que, de acuerdo en el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,1 por ciento en superficie de compuesto (I-1) correspondiente a un rendimiento del 57,4% del rendimiento teórico.

40

Ejemplo 3

45 Se procedió como en el Ejemplo 1, pero añadiendo 0,2 g de bromuro de dodeciltrimetilamonio como catalizador de transferencia de fase. Se obtuvieron 2,30 g de sólido negro que, de acuerdo en el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,0 por ciento en superficie de compuesto (I-1) correspondiente a un rendimiento del 40,3% del rendimiento teórico.

Ejemplo 4

50 Se procedió como en el Ejemplo 1, pero añadiendo 0,2 g de bromuro de tetradeciltrimetilamonio como catalizador de transferencia de fase. Se obtuvieron 2,43 g de sólido negro que, de acuerdo en el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,2 por ciento en superficie de compuesto (I-1) correspondiente a un rendimiento del 42,7% del rendimiento teórico.

55 Ejemplo 5

60 Se procedió como en el Ejemplo 1, pero añadiendo 0,2 g de bromuro de tetraoctilamonio como catalizador de transferencia de fase. Se obtuvieron 2,84 g de sólido negro que, de acuerdo en el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,5 por ciento en superficie de compuesto (I-1) correspondiente a un rendimiento del 50,0% del rendimiento teórico.

Ejemplo 6

65 Se procedió como en el Ejemplo 1, pero añadiendo 0,4 g de una disolución acuosa al 50% de cloruro de didecildimetilamonio como catalizador de transferencia de fase. Se obtuvieron 3,45 g de sólido negro que, de

acuerdo en el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,1 por ciento en superficie de compuesto (I-1) correspondiente a un rendimiento del 60,6% del rendimiento teórico.

Ejemplo 7

Se dispusieron previamente 15,74 g [120 mmol] de metilamida del ácido succínico en forma de suspensión en 49 ml de tolueno y se añadieron 24,9 g [209 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 10-20 °C. Se obtuvo una disolución de dos fases, de la que se separó la fase inferior y se introdujo gota a gota durante aproximadamente 60 minutos en 132,1 g [1.110 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 29,37 g de un aceite espeso de color marrón que, de acuerdo con el análisis de HPLC, contenía 5,0 por ciento en superficie del compuesto (VIII-1), 14,5 por ciento en superficie del compuesto (I-1), 19,5 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 0) y 26,9 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 1).

Se disolvió este aceite en 90 ml de tolueno, se añadieron 0,6 g de Aliquat® 336 y, a continuación, se añadieron 30 ml de agua gota a gota. Se calentó esta mezcla con agitación intensa a reflujo (85-88 °C) durante 4 horas. Tras ello, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración succión, se lavó con 30 ml de agua y dos veces con 30 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 11,10 g de un sólido negro que, de acuerdo con el análisis de HPLC, se componía de hasta un 98,9 por ciento en superficie del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 64,8% del rendimiento teórico.

Ejemplo comparativo 1

Se dispusieron previamente 5,24 g [40 mmol] de metilamida del ácido succínico y se añadieron 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5 °C. Luego se introdujo la disolución resultante gota a gota en el transcurso de aproximadamente 20 minutos en 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 10,3 g de un aceite espeso de color marrón que, de acuerdo con el análisis de HPLC y CL-EM, contenía 6,6 por ciento en superficie del compuesto (VIII-1), 19 por ciento en superficie del compuesto (I-1), 16,6 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 0) y 34,1 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 1).

Se disolvió este aceite en 30 ml de tolueno y luego, sin la adición de un catalizador de transferencia de fase, se añadieron 10 ml de agua gota a gota. Se calentó esta mezcla con agitación intensa a 80 °C durante 4 horas. Tras ello, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con agua y etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 0,90 g de un sólido de color verde oscuro que, de acuerdo con el análisis de HPLC, se componía de hasta un 98,6 por ciento en superficie del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 15,7% del rendimiento teórico.

Ejemplo 8

Se dispusieron previamente 5,24 g [40 mmol] de metilamida del ácido succínico y se añadieron 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5 °C. Luego se introdujo la disolución resultante gota a gota en el transcurso de aproximadamente 20 minutos en 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 9,7 g de un aceite espeso de color marrón que, de acuerdo con el análisis de HPLC, contenía 4,2 por ciento en superficie del compuesto (VIII-1), 15,3 por ciento en superficie del compuesto (I-1), 20,1 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 0) y 28,3 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 1).

Se disolvió este aceite en 30 ml de tolueno, se añadieron 0,1 g de Aliquat® 336 y, a continuación, se añadieron 10 ml de agua gota a gota. Se calentó esta mezcla con agitación intensa a reflujo (94-97 °C) durante 4 horas. Tras ello, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con agua y etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 3,29 g de un sólido negro que, de acuerdo con el análisis de HPLC, se componía de hasta un 99,4 por ciento en superficie del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 57,9% del rendimiento teórico.

Ejemplo 9

Se procedió como en el Ejemplo 8, pero añadiendo 0,2 g de bromuro de tetraoctilamonio como catalizador de transferencia de fase. Se obtuvieron 3,47 g de sólido negro que, de acuerdo en el análisis de HPLC, se componía de hasta un 98,7 por ciento en superficie de compuesto (I-1) correspondiente a un rendimiento del 60,7% del rendimiento teórico.

Ejemplo comparativo 2

Se dispusieron previamente 5,24 g [40 mmol] de metilamida del ácido succínico y se añadieron 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5 °C. Luego se introdujo la disolución resultante gota a gota en el transcurso de aproximadamente 20 minutos en 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 9,5 g de un aceite espeso de color marrón que, de acuerdo con el análisis de HPLC, contenía un 7 por ciento en superficie del compuesto (VIII-1), 18,5 por ciento en superficie del compuesto (I-1), 17,6 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 0) y 30 por ciento en superficie del compuesto (IX-1, n = 1).

Se disolvió este aceite en 30 ml de clorobenceno y luego, sin la adición de un catalizador de transferencia de fase, se añadieron 10 ml de agua gota a gota. Se calentó esta mezcla con agitación intensa a 80 °C durante 4 horas. Tras ello, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con agua y etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 1,12 g de un sólido negro que, de acuerdo con el análisis de HPLC, se componía en un 98,8 por ciento en superficie del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 19,6% del rendimiento teórico.

Ejemplo 10

Se dispusieron previamente 26,23 g [200 mmol] de metilamida del ácido succínico en 35,3 g de tolueno y se añadieron 42,35 g [356 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5-10 °C. Entonces, se introdujo la disolución resultante a temperatura ambiente gota a gota en el transcurso de 2 horas en 225 g [1.890 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo hasta obtener una temperatura del baño de 70 °C y 2,5 kPa. Se obtuvieron 43,7 g de suspensión como residuo. Se disolvieron los 43,7 g de residuo, todavía calientes, en 174 g de tolueno, se añadieron 4,05 g de Aliquat® 336 y luego se añadieron 55 ml de agua gota a gota en el transcurso de aproximadamente 5 minutos, comenzando a aproximadamente 55 °C. Posteriormente, con una agitación intensa, se calentó la mezcla a 80 °C durante 4 horas. Luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con 55 ml de agua y dos veces con 55 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de eset modo 20,36 g de sólido negro que, según un análisis de HPLC se componía en un 98,6 por ciento en superficie de compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 71,1% del rendimiento teórico.

Ejemplo 11

Se dispusieron previamente 8 g [61 mmol] de metilamida del ácido succínico en 13,4 g de clorobenceno y se añadieron 12,57 g [106 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5-10 °C. Entonces se introdujo la disolución resultante a temperatura ambiente gota a gota en el transcurso de 1 hora en 66,6 g [560 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se disolvió el residuo, todavía caliente, en 79 g de tolueno, se añadieron 2,4 g de Aliquat® 336 (aproximadamente un 9,7 por ciento en moles, en base a la metilamida del ácido succínico) y luego se añadieron 31 ml de agua gota a gota. Posteriormente, con una agitación intensa, se calentó la mezcla a 75 °C durante 4 horas. Luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con 30 ml de agua y luego con 30 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 6,4 g de sólido que, según un análisis de HPLC, se componía en un 98 por ciento en superficie de compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 73% del rendimiento teórico, y 115 g de filtrado de dos fases.

Ejemplo 12

Se dispusieron previamente 8 g [61 mmol] de metilamida del ácido succínico en 13,4 g de clorobenceno y se añadieron 12,57 g [106 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5-10 °C. Entonces se introdujo la disolución resultante a temperatura ambiente gota a gota en el transcurso de 1 hora en 66,6 g [560 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se mezcló el residuo gota a gota, todavía caliente, con el filtrado del Ejemplo 11. Luego se calentó la mezcla con agitación intensa a 75 °C durante 4 horas. Después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con 30 ml de agua y luego con 30 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 6,7 g de sólido que, según un análisis de HPLC, se componía en un 97,7 por ciento en superficie de compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 76% del rendimiento teórico, y 114 g de filtrado.

Ejemplo 13

Se dispusieron previamente 8 g [61 mmol] de metilamida del ácido succínico en 13,4 g de clorobenceno y se añadieron 12,57 g [106 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5-10 °C. Entonces se introdujo la disolución resultante a temperatura ambiente gota a gota en el transcurso de 1 hora en 66,6 g [560 mmol] de cloruro

de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se mezcló el residuo gota a gota, todavía caliente, con el filtrado del Ejemplo 12. Luego se calentó la mezcla con agitación intensa a 75 °C durante 4 horas. Después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con 30 ml de agua y luego con 30 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 6,5 g de sólido que, según un análisis de HPLC, se componía en un 98,1 por ciento en superficie de compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 74% del rendimiento teórico y 119 g de filtrado.

Ejemplo 14

Se dispusieron previamente 8 g [61 mmol] de metilamida del ácido succínico en 13,4 g de clorobenceno y se añadieron 12,57 g [106 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5-10 °C. Entonces se introdujo la disolución resultante a temperatura ambiente gota a gota en el transcurso de 1 hora en 66,6 g [560 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se mezcló el residuo gota a gota, todavía caliente, con el filtrado del Ejemplo 13. Luego se calentó la mezcla con agitación intensa a 75 °C durante 4 horas. Después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con 30 ml de agua y luego con 30 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 6,3 g de sólido que, según un análisis de HPLC, se componía en un 98 por ciento en superficie de compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 72% del rendimiento teórico y 114 g de filtrado.

Ejemplo 15

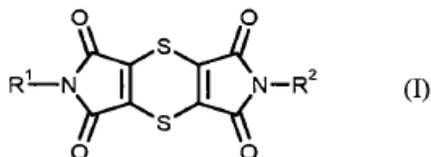
Se dispusieron previamente 8 g [61 mmol] de metilamida del ácido succínico en 13,4 g de clorobenceno y se añadieron 12,57 g [106 mmol] de cloruro de tionilo gota a gota con agitación a 5-10 °C. Entonces se introdujo la disolución resultante a temperatura ambiente gota a gota en el transcurso de 1 hora en 66,6 g [560 mmol] de cloruro de tionilo que se había calentado hasta 60 °C. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotativo. Se mezcló el residuo gota a gota, todavía caliente, con el filtrado del Ejemplo 14. Luego se calentó la mezcla con agitación intensa a 75 °C durante 4 horas. Después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se aisló el sólido precipitado mediante filtración con succión, se lavó con 30 ml de agua y luego con 30 ml de etanol, y se secó. Se obtuvieron de este modo 6,4 g de sólido que, según un análisis de HPLC, se componía en un 98,8 por ciento en superficie de compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento del 73% del rendimiento teórico.

Información general:

Condiciones de HPLC: Zorbax Eclipse Plus C18 de 4,6 x 50 mm y 1,8 µm; eluyente A: H₃PO₄ al 0,1%; eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 90/10, 20%/min, 5/95 (1,75); caudal: 2 ml/min, 55 °C.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de ditiin-tetracarboximidaz de fórmula general (I):



5 en la que

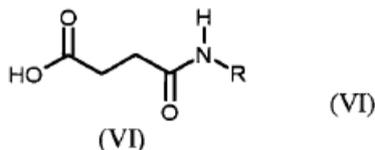
R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, o representan alquilo C_1-C_8 que está eventualmente sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, cicloalquilo C_3-C_7 que está eventualmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , arilo o aril(alquilo C_1-C_4) cada uno de los cuales está eventualmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-COR^4$ o sulfonilamino,

10 R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 o representa arilo que está eventualmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ,

15 R^4 representa hidroxilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxilo C_1-C_4 ,

caracterizado porque

en una primera etapa, se hacen reaccionar monoamidas de ácido succínico de fórmula (VI):

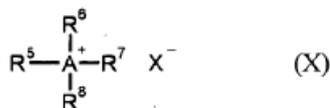


en la que R es R^1 o R^2 ,

20 con un exceso de cloruro de tionilo, eventualmente, en presencia de un diluyente, a continuación se elimina el exceso de cloruro de tionilo, y la mezcla de productos así obtenida se convierte, en una segunda etapa, en una mezcla de un disolvente orgánico, agua y un catalizador de transferencia de fase, en las ditiin-tetracarboximidaz de fórmula (I).

25 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, en la segunda etapa, el catalizador de transferencia de fase se selecciona de

(a) sales de amonio cuaternario o sales de fosfonio cuaternario de fórmula (X)



30 en la que

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí iguales o diferentes y representan alquilo C_1-C_{28} de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} o bencilo,

35 X representa halógeno, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato o acetato (preferentemente, bromo, cloro, flúor, hidrogenosulfato, sulfato, fosfato y acetato),

A representa N o P,

o

(b) sales de 4-dialquilamino-piridinio o sales de hexaalquil-guanidinio.

40 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque**, en la segunda etapa, se selecciona un catalizador de transferencia de fase de la siguiente lista: fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, bromuro, yoduro de tetraetilamonio, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, hidrogenosulfato de metiltributilamonio, cloruro, bromuro de bencilododecildimetilamonio, bromuro, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro, bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio, cloruro de metiltridecilamonio, bromuro, cloruro de tetraocetilamonio, cloruro, bromuro de didecildimetilamonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, bromuro de etiltrifenilfosfonio, yoduro de etiltrifenilfosfonio y acetato de etiltrifenilfosfonio.

50 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizado porque**, en la segunda etapa, se usan disolventes orgánicos que solamente son ligeramente miscibles con agua.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, **caracterizado porque**, en la segunda etapa, se usan hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano, isooctano, tolueno, xilenos, mesitileno, etilbenceno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, agua o mezclas de estos diluyentes.
- 5 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, **caracterizado porque** el filtrado que se obtiene tras el aislamiento del producto de fórmula general (I) mediante filtración, y que es de dos fases cuando se usa una mezcla de agua y un diluyente orgánico que es inmiscible o que sólo es un poco miscible con agua, se emplea en la siguiente mezcla de reacción para llevar a cabo la segunda etapa del procedimiento de la invención.
- 10 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** el filtrado se vuelve a usar hasta diez veces.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, **caracterizado porque**, tras la retirada del producto deseado, sólo se reutiliza la fase orgánica.