

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 709**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**C07D 487/10** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2011 PCT/JP2011/060570**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11136383**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2011 E 11775164 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2563790**

54 Título: **Un proceso de preparación de una sal de amonio cuaternario**

30 Prioridad:

**26.04.2010 US 327809 P**

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

**22.12.2016**

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.**  
**(100.0%)**

**6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi**  
**Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**AE, NOBUYUKI y**  
**FUJIWARA, YUJI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 594 709 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**

Un proceso de preparación de una sal de amonio cuaternario

**5 Campo técnico**

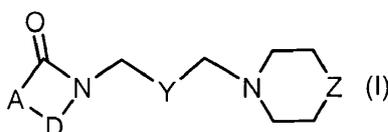
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de sales de amonio cuaternario.

**Técnica anterior**

10

Se sabe que un derivado de imida o una sal del mismo, cuyo ejemplo típico es un compuesto de fórmula (8) mencionado más adelante o una sal de adición de ácido del mismo es útil como un medicamento para tratar la esquizofrenia, el trastorno psiquiátrico senil, el trastorno bipolar, la neurosis, etc. (Referencia de Patente 1). Y, también se informa sobre algunos procedimientos para la preparación de un derivado de imida de la siguiente fórmula (I):

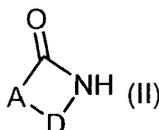
15



20

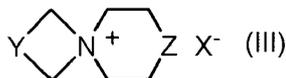
donde A es un grupo alquileo  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido u otro, D es un grupo carbonilo u otro, Y es un grupo alquileo  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido, Z es un grupo imino opcionalmente sustituido u otro. Por ejemplo, la Referencia de Patente 2 desvela un proceso para preparar el derivado de imida de la fórmula que se ha mencionado anteriormente (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

25



donde A es un grupo alquileo  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido u otro, y D es un grupo carbonilo u otro, y una sal de amonio cuaternario de fórmula (III):

30

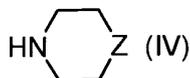


donde Y es un grupo alquileo  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido, Z es un grupo imino opcionalmente sustituido u otro,  $X^-$  es un contraión en presencia de una base inorgánica sólida y agua.

35

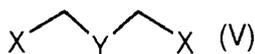
Además, la Referencia de Patente 3 desvela que el compuesto de fórmula puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

40



donde Z es un grupo imino opcionalmente sustituido u otro, y un compuesto de fórmula (V):

45



donde X es un grupo que puede convertirse en el contraión  $X^-$  anterior después de la escisión, e Y es un grupo alquileo  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido en presencia de carbonato potásico cuya área superficial específica es inferior a  $1,8 \text{ m}^2/\text{g}$ .

50

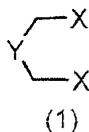
Además, la Referencia de Patente 4 desvela un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (III) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) en un disolvente orgánico en presencia de carbonato potásico cuyo tamaño medio de partícula (50 % de D) no es mayor de  $2 \mu\text{m}$ .

La Referencia de Patente 5 se refiere a compuestos imida y sus sales de adición de ácidos, sus procesos de producción y su uso como agentes antipsicóticos, especialmente su uso en terapia de la esquizofrenia, demencia senil, psicosis maniaco depresiva y neurosis.

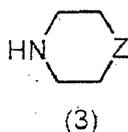
La Referencia de Patente 6 proporciona un método para producir derivados de imida.



monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros,  
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



5 donde X se selecciona independientemente entre los que se han definido anteriormente, e Y es como se ha definido anteriormente,  
con 1,8 a 15 moles de un compuesto de fórmula (3):



10 donde Z es como se ha definido anteriormente, por un mol del compuesto de fórmula (1)  
para preparar la sal de amonio cuaternario de fórmula (4).

15 Término 2:

El proceso del Término 1, donde la reacción del Compuesto (1) con el Compuesto (3) incluye las siguientes etapas (i) y (ii):

20 etapa (i): hacer reaccionar el Compuesto (1) con 0,1 a 1,0 moles del compuesto (3) por un mol del Compuesto (1), y después  
etapa (ii): añadir el resto del Compuesto (3) a la mezcla de reacción de manera que la cantidad total del Compuesto (3) pueda ser de 1,8 a 15 moles por un mol del Compuesto (1), y que continúe la reacción.

25 Término 3:

El proceso del Término 1, donde la reacción del Compuesto (1) con el Compuesto (3) incluye las siguientes etapas (i) y (ii):

30 etapa (i): hacer reaccionar de 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (1) con 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (3) por un mol de la cantidad total del compuesto (1), y después  
etapa (ii): añadir el resto del Compuesto (1) y el resto del Compuesto (3) a la mezcla de reacción de manera que la cantidad total del Compuesto (3) pueda ser de 1,8 a 15 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1), y que continúe la reacción.

35 Término 4:

El proceso del Término 2 o 3, donde la reacción se realiza en presencia de 0,1 a 1,0 moles de una base inorgánica sólida por un mol de la cantidad total del Compuesto (1).

40 Término 5:

El proceso del Término 4, donde la base inorgánica sólida es carbonato potásico.

45 Término 6:

El proceso del Término 4 o 5, donde la cantidad de la base inorgánica sólida es de 0,1 a 0,3 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1).

50 Término 7:

El proceso de uno cualquiera de los Términos 2 a 6, donde la cantidad del Compuesto (3) añadida en la etapa (i) es de 0,1 a 0,5 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1).

55 Término 8:

El proceso de uno cualquiera de los Términos 2 a 7, donde la cantidad total del Compuesto (3) en la etapa (ii) es de 1,8 a 5 moles por un mol del Compuesto (1).

Término 9:

5 El proceso de uno cualquiera de los Términos 1 a 8, donde X es independientemente un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-5</sub>, o un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6-10</sub>, preferentemente donde X es un grupo metanosulfoniloxi.

Término 10:

10 El proceso de uno cualquiera de los Términos 1 a 9, donde Y es el sustituyente de la fórmula (2a).

Término 11:

El proceso del Término 10, donde m es 2 y n es 0.

15 Término 12:

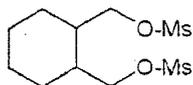
El proceso de uno cualquiera de los Términos 1 a 11, donde Z es =N-R<sup>3</sup>.

Término 13:

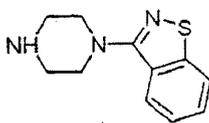
20 El proceso del Término 12, donde R<sup>3</sup> es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, preferentemente donde R<sup>3</sup> es 1,2-bencisotiazol-3-ilo.

Término 14:

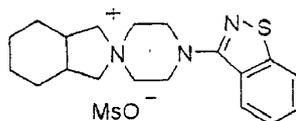
25 El proceso de uno cualquiera de los Términos 1 a 13, donde el compuesto de fórmula (1) es



30 el compuesto de fórmula (3) es



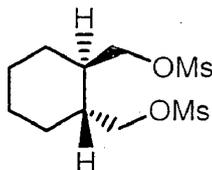
35 y la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) es



donde Ms es un grupo metanosulfonilo.

40 Término 15:

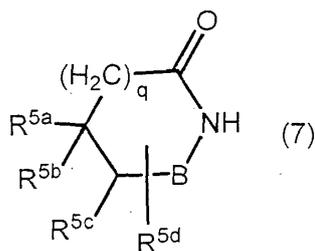
El proceso de uno cualquiera de los Términos 1 a 14, donde el compuesto de fórmula (1) es



45 donde Ms es un grupo metanosulfonilo.

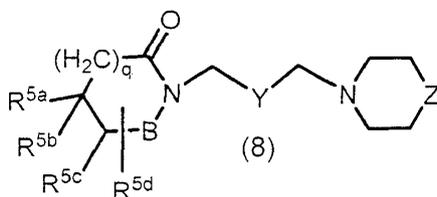
Término 16:

50 El proceso de uno cualquiera de los Términos 1 a 15 que comprende adicionalmente hacer reaccionar la sal de amonio cuaternario obtenida (4) con el siguiente compuesto (7):



donde

- 5 B es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , como alternativa  $R^{5a}$   
 y  $R^{5b}$ , o  $R^{5a}$  y  $R^{5c}$  pueden tomarse juntos para formar un anillo de hidrocarburo, o  $R^{5a}$  y  $R^{5c}$  pueden tomarse  
 10 juntos para formar un anillo de hidrocarburo aromático, donde el anillo de hidrocarburo puede puentearse con  
 alquileno  $C_{1-4}$  o un átomo de oxígeno donde el alquileno  $C_{1-4}$  y el anillo de hidrocarburo pueden estar sustituidos  
 con al menos un alquilo  $C_{1-4}$ , y  
 q es 0 o 1,  
 en presencia de una base inorgánica sólida para obtener el siguiente compuesto de fórmula (8):



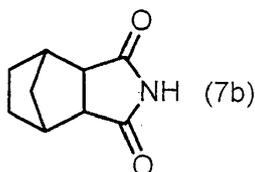
- 15 o una sal de adición de ácidos del mismo,  
 donde B,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ , y q son como se han definido anteriormente e Y y Z son como se definen en el  
 Término 1,

20 Término 17:

El proceso del Término 16, donde B es un grupo carbonilo y/o  
 donde  $R^{5a}$  y  $R^{5c}$  se toman juntos para formar un anillo de hidrocarburo que puede puentearse con alquileno  $C_{1-4}$ , y  
 $R^{5b}$  y  $R^{5d}$  son un átomo de hidrógeno.

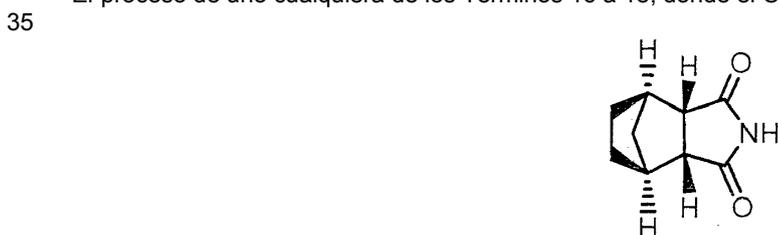
25 Término 18:

El proceso del Término 16 o 17, donde el Compuesto (7) es el siguiente compuesto de fórmula (7b):



30 Término 19:

El proceso de uno cualquiera de los Términos 16 a 18, donde el Compuesto (7) es



Término 20:

El proceso de uno cualquiera de los Términos 16 a 19 que comprende adicionalmente la siguiente etapa después de la reacción de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (7): añadir un disolvente adicionalmente al producto de la reacción de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (7) para obtener el compuesto (8) en forma de un cristal, donde el disolvente añadido es un °disolvente de hidrocarburo alifático y/o un disolvente de alcohol.

Término 21:

El proceso del Término 20, donde el disolvente añadido es un disolvente de alcohol.

Término 22:

El proceso del Término 20 o 21, donde el disolvente añadido es metanol, etanol y/o isopropanol.

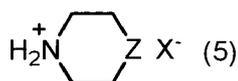
Término 23:

El proceso de uno cualquiera de los Términos 16 a 22 donde el Compuesto (8) es (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-piperazin-1-il-metil]ciclohexilmetil]hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona.

**(Efecto de la invención)**

De acuerdo con la presente invención, en el proceso para preparar la sal de amonio cuaternario de la fórmula anterior (4) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviada como "sal de amonio cuaternario (4)"), la reacción puede hacerse con una repetibilidad estable del tiempo de reacción mientras que la producción del subproducto (R) puede mantenerse baja. Además, de acuerdo con la presente invención, el proceso para preparar el compuesto de fórmula (8) o una sal de adición de ácidos del mismo que se conoce como un medicamento para tratar la esquizofrenia o enfermedades similares, por ejemplo, (3aR, 4S, 7R, 7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-piperazin-1-il-metil]ciclohexilmetil]hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona (2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-(3aS,4R,7S,7aR)-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona), puede hacerse con alta pureza y alta eficiencia.

Se piensa que la presente invención puede hacer la producción de subproducto (R) se mantenga y hacer que el tiempo de reacción se estabilice en el mecanismo mencionado a continuación. Concretamente, el compuesto de fórmula (3) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "Compuesto (3)") puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (1) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "Compuesto (1)") para preparar la sal de amonio cuaternario (4) mientras que el Compuesto (3) trabaja como una base con su grupo amino interno, y simultáneamente el resto del Compuesto (3) forma una sal con "X" que se origina a partir del Compuesto (1) para preparar el compuesto de fórmula (5):



donde X<sup>-</sup> es el contraión que se ha mencionado anteriormente, y Z es como se ha definido anteriormente (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "Compuesto (5)") que no se acopla en la reacción. Por consiguiente, el Compuesto (3) en la reacción se vuelve insuficiente y después, el tiempo de reacción se desestabiliza. En la presente invención, se usa una cantidad en exceso del Compuesto (3), por lo tanto, el Compuesto (3) no se agota y la reacción puede realizarse de forma estable (es decir, acortando el tiempo de reacción y mejorando la velocidad de transformación) a pesar de que se produzca el Compuesto (5). Además, el carbonato potásico que se usa como base para reactivar el Compuesto (3) a partir del Compuesto (5) puede eliminarse o reducirse en la presente invención, por lo tanto, la presente invención puede mantener baja la producción de subproducto (R) y hacer posible preparar la sal de amonio cuaternario (4) con una alta calidad de forma estable, particularmente con una ventaja industrial. Particularmente, en un proceso a escala industrial, es posible acortar el tiempo de reacción y mejorar la velocidad de transformación.

**Mejor modo de realizar la invención**

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se ilustra adicionalmente. El número descrito adicionalmente en cada "sustituyente", tal como "C<sub>1-6</sub>" significa el número de átomos de carbono contenidos en el mismo. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El número de sustituyentes definidos en un grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" no está limitado siempre y cuando sea posible la sustitución, y el número puede ser uno o más. Cada sustituyente usan en el presente documento se puede aplicar como una parte de otro sustituyente o un sustituyente de otro sustituyente, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "átomo de halógeno" usada en el presente documento incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

5 La expresión "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" usada en el presente documento significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que tiene 1-6 átomos de carbono, y el preferible es un "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>". El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.

10 La expresión "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" usada en el presente documento significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico que tiene 3-7 átomos de carbono, y el preferible es un "grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". El "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 La expresión "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" usada en el presente documento significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-10 átomos de carbono, y el preferible es un "grupo arilo C<sub>6</sub>" (es decir, fenilo). El "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

20 La expresión "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" usada en el presente documento significa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, donde el radical alquilo C<sub>1-6</sub> se define como el "alquilo C<sub>1-6</sub>" que se ha mencionado anteriormente, y el preferible es un "grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>". El "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

25 La expresión "grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" usada en el presente documento significa un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, donde el resto cicloalquilo C<sub>3-7</sub> se define como el "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" que se ha mencionado anteriormente. El "grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El resto "arilo C<sub>6-10</sub>" en la expresión "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" usada en el presente documento se define como el "arilo C<sub>6-10</sub>" que se ha mencionado anteriormente, y el "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" preferible es "arilo C<sub>6</sub>" (es decir fenilo). El "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

30 El resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" en la expresión "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" usada en el presente documento se define como el "alquilo C<sub>1-6</sub>" que se ha mencionado anteriormente, y el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" preferible es "alquilo C<sub>1-4</sub>". El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metilo y etilo.

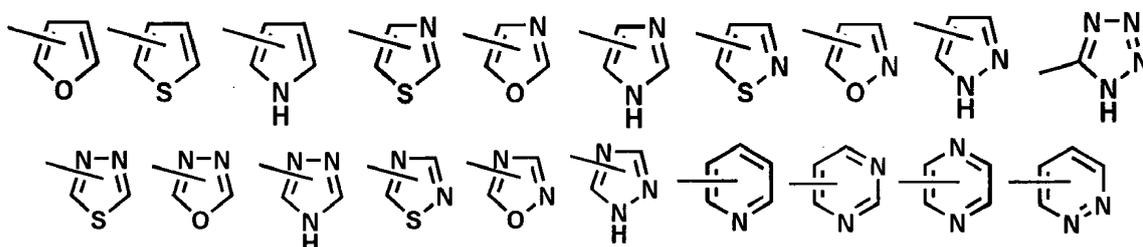
35 El resto "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" en la expresión "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" usada en el presente documento se define como el "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" que se ha mencionado anteriormente. El "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 El resto "arilo C<sub>6-10</sub>" en la expresión "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" usada en el presente documento se define como el "arilo C<sub>6-10</sub>" que se ha mencionado anteriormente. El "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

El resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" en la expresión "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" usada en el presente documento se define como el "alquilo C<sub>1-6</sub>" que se ha mencionado anteriormente, y el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" preferible es el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>". El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metilo y etilo.

45 El resto "arilo C<sub>6-10</sub>" en la expresión "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" usada en el presente documento se define como el "arilo C<sub>6-10</sub>" que se ha mencionado anteriormente. El "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

50 El "grupo heteroarilo" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo aromático monocíclico o multicíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1 a 4 heteroátomos) seleccionados independientemente entre un átomo nitrógeno, azufre y oxígeno. El "grupo heteroarilo multicíclico" incluye preferentemente uno bicíclico o tricíclico, y más preferentemente uno bicíclico. El "grupo heteroarilo multicíclico" incluye también un grupo cíclico fusionado del grupo heteroarilo monocíclico que se ha mencionado anteriormente con el grupo anular aromático (por ejemplo, benceno) que se ha mencionado anteriormente o el grupo anular no aromático (por ejemplo, ciclohexilo). El "grupo heteroarilo" incluye, por ejemplo, los siguientes grupos.





significa que está unido en la posición 2, 3 o 4.

El resto "heteroarilo" en la expresión "grupo heteroariloxi" usada en el presente documento se define como el "grupo heteroarilo" que se ha mencionado anteriormente. El "grupo heteroariloxi" incluye, por ejemplo, piridiloxi.

5 El resto "heteroarilo" en la expresión "grupo heteroariltio" usada en el presente documento se define como el "grupo heteroarilo" que se ha mencionado anteriormente. El "grupo heteroariltio" incluye, por ejemplo, piridiltio.

10 El "grupo cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>" usado en el presente documento incluye un grupo cicloalquenilo que tiene 5-7 átomos de carbono tal como un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo y un grupo cicloheptenilo.

El "grupo cicloalqueniloxi C<sub>5-7</sub>" usado en el presente documento incluye un grupo compuesto por el grupo cicloalquenilo que se ha mencionado anteriormente y un átomo de oxígeno, tal como un grupo ciclopenteniloxi.

15 El "grupo cicloalqueniltio C<sub>5-7</sub>" usado en el presente documento incluye el grupo cicloalqueniloxi que se ha mencionado anteriormente, donde el átomo de oxígeno se reemplaza por un átomo de azufre, tal como un grupo ciclohexiltio.

20 El "alquileo C<sub>1-4</sub>" usado en el presente documento tiene 1 - 4 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno y trimetileno.

El "alquileo C<sub>1-3</sub>" usado en el presente documento tiene 1-3 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno y trimetileno.

25 El "anillo de hidrocarburo" usado en el presente documento es un alcano cíclico que tiene 3-7 átomos de carbono, tal como cicloalcano C<sub>3-7</sub>, o un alqueno cíclico que tiene 5 - 7 átomos de carbono, tal como cicloalqueno C<sub>3-7</sub>. El alcano cíclico que tiene 3 - 7 átomos de carbono incluye, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano. El alqueno cíclico que tiene 5 - 7 átomos de carbono incluye, por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno.

30 El "anillo de hidrocarburo aromático" usado en el presente documento significa un anillo que contiene el resto "arilo C<sub>6-10</sub>" que se ha mencionado anteriormente.

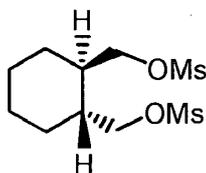
35 El "contraión" incluye, por ejemplo, ión halógeno (por ejemplo, ión cloro), ión sulfato, ión hidrogenosulfato, ión fosfato, ión hidrogenofosfato, ión dihidrogenofosfato, ión alquilsulfonato C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, ión metanosulfonato), ión arilsulfonato C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, ión p-toluenosulfonato), e ión hidróxido.

40 El "subproducto que se produce mediante la reacción con un carbonato potásico donde el subproducto tiene una porción de carbonato en el mismo" (subproducto (R)) es un término en sentido amplio para subproductos que tienen al menos una porción de carbonato en los mismos. En la presente memoria descriptiva, estos subproductos se expresan como "subproducto (R)", y las velocidades de producción de subproducto (R) en los ejemplos mencionados a continuación se usan como una evaluación de la presente invención.

45 El Compuesto (1) incluye, por ejemplo, 2-hidroxi-1,3-dibromopropano, 2-hidroxi-1,3-dicloropropano, 2-hidroxi-1,3-dimetanosulfoniloxipropano, 1,2-bis(bromometil)ciclohexano, 1,2-bis(metanosulfonil-oximetil)ciclohexano, 1,2-bis(bromometil)ciclopentano, 1,2-bis(metanosulfoniloximetil)ciclopentano, 2,3-bis(bromometil)-biciclo[2.2.1]heptano, 2,3-bis(metano-sulfoniloximetil)-biciclo[2.2.1]heptano, 4,5-bis(bromo-metil)-1-ciclohexeno, 9,5-bis(metanosulfoniloximetil)-1-ciclohexeno, y 2,3-bis(bromometil)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-eno.

50 Como el Compuesto (1) usado en el presente documento, puede usarse un compuesto disponible en el mercado. En caso de que el Compuesto (1) tenga uno o más carbonos quirales, es decir tenga un isómero óptico, el compuesto en el presente documento puede ser un isómero óptico individual, un compuesto racémico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos en una determinada proporción.

55 Un ejemplo preferible del Compuesto (1) incluye un compuesto de la siguiente fórmula:



donde Ms significa un grupo metanosulfonilo.

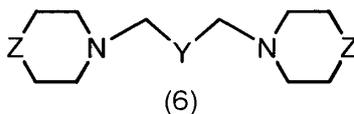
60

En el Compuesto (3), un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, y un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros en "R<sup>3</sup>"; y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquenoiloxi C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquenoiltio C<sub>5-7</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo ariloxi C<sub>6-10</sub>, un grupo ariltio C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, un grupo heteroariloxi monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, y un grupo heteroariltio monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros en "R<sup>4</sup>" pueden estar adicionalmente sustituidos opcionalmente con el mismo o uno a tres sustituyentes diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub> y un átomo de halógeno.

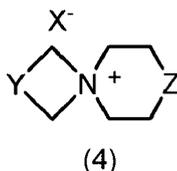
El Compuesto (3) incluye, por ejemplo, 4-fenilpiperazina, 4-(2-metoxifenil)piperazina, 4-ciclohexilpiperazina, 4-(2-piridinil)piperazina, 4-(2-pirimidinil)piperazina, 4-(2-quinolil)piperazina, 4-(4-quinolil)piperazina, 4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazina, 4-(4-fluorofenil)piperidina, 4-[(4-fluorofenil)tio]-piperidina, 4-(3-clorofenil)piperazina, 4-(1,2-bencisoxazol-3-il)piperidina, 4-(5-benzofuranil)piperazina, 4-(1-naftil)piperazina, 4-[bis(4-fluorofenil)metileno]-piperidina, 4-(3-isoquinolil)piperazina, 4-(8-quinolil)-piperazina, 4-(7-benzofuranil)piperazina y 4-(5-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)piperidina. El ejemplo preferible es 4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazina.

El Compuesto (3) puede prepararse de acuerdo, por ejemplo, con el documento JP 63(1988)-83085 A, J. Med. Chem., 28761 (1985), y J. Med. Chem., 32, 1024 (1989). Y, el Compuesto (3) puede incluir una sal de adición de ácidos del mismo (3), tal como un clorhidrato y un sulfato del mismo.

En la reacción entre el Compuesto (1) y el Compuesto (3) en la presente invención, el Compuesto (3) se usa en una cantidad en exceso para el Compuesto (1). La cantidad del Compuesto (3) usada en el presente documento es de 1,8 mol a 15 mol por un mol del Compuesto (1), más preferentemente, 1,8 mol a 5 mol por un mol del Compuesto (1), típicamente 2 mol por un mol del Compuesto (1). La cantidad límite superior del Compuesto (3) usada en el presente documento no está limitada, pero, en caso de que la cantidad sea demasiada, el subproducto fórmula (6):



donde Y y Z son como se define en el Término 1 anterior (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "subproducto (6)") tiende a aumentar. Por consiguiente, la cantidad del Compuesto (3) usada es prácticamente no más de 5 mol por un mol del Compuesto (1). La reacción puede avanzar sin carbonato potásico cuando se usan 2 mol del Compuesto (3) por un mol del Compuesto (1), por lo tanto, sal de amonio cuaternario (4) de fórmula (4):



donde X, Y y Z son como se define en el Término 1 anterior, puede prepararse con una calidad estable, mientras que la producción de subproducto (R) puede mantenerse baja.

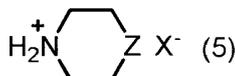
En la presente invención, es posible hacer reaccionar el Compuesto (1) y el Compuesto (3) en dos etapas (en una adición de dos etapas). Concretamente, es preferible hacer reaccionar cada cantidad parcial del Compuesto (1) y el Compuesto (3) en primer lugar, y después añadir el resto del Compuesto (1) y el Compuesto (3) a la mezcla de reacción para completar la reacción. En detalle, es más preferible hacer reaccionar de 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (1) por la cantidad total del Compuesto (1) y de 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (3) por la cantidad total del Compuesto (1) (etapa i), después añadir el resto del Compuesto (1) y de 1,8 a 5,0 mol del Compuesto (3) por la cantidad total del Compuesto (1) a la mezcla de reacción para completar la reacción (etapa ii).

En la reacción entre el Compuesto (1) y el Compuesto (3), puede coexistir una base inorgánica sólida (sal). La base inorgánica sólida (sal) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico, y carbonato sódico; una sal de metal alcalinotérreo, tal como carbonato de calcio, y carbonato de magnesio; y un bicarbonato de metal alcalino, tal como bicarbonato sódico, y bicarbonato potásico; preferentemente un carbonato de metal alcalino, en particular, carbonato potásico. Dicha base inorgánica sólida puede usarse en solitario o como una mezcla de dos o más tipos de bases. Y, tal base inorgánica sólida puede ser una forma anhidra o un hidrato de la misma.

La cantidad límite superior de la base inorgánica sólida usada en el presente documento no está limitada, pero, en caso de que la cantidad sea demasiada, el subproducto aumenta. Por consiguiente, la cantidad general de la base inorgánica sólida usada es preferentemente de 0,1 a 0,3 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1). Y, en caso de usar una sal de adición de ácidos del Compuesto (3), es preferible añadir una cantidad apropiada

adicional de una base para neutralizar la sal de adición de ácido.

Si el Compuesto (5) de fórmula (5):



donde  $\text{X}^-$  es un contraanión, y Z es como se define en el Término 1 anterior, precipita en forma de un aceite, no en forma de un cristal en la reacción, es decir, el aspecto de la solución de reacción no es bueno, el aspecto puede mejorarse añadiendo una semilla de cristal del Compuesto (5) al mismo para promover la cristalización del Compuesto (5). O, también es posible mejorarla preparando una pequeña cantidad de la semilla de cristal del Compuesto (5) en la reacción previa, y después haciendo reaccionar el Compuesto (1) y el Compuesto (3). Sin embargo, el Compuesto (5) a veces no puede cristalizarse debido a su propiedad.

El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo, y N,N-dimetilformamida; un disolvente de anillo de carbono aromático tal como tolueno, y xileno; que se puede utilizar en solitario o en una mezcla de dos o más tipos de disolventes y la cantidad del disolvente utilizado no está limitada.

La temperatura de reacción es generalmente de 60 a 180 °C, preferentemente de 90 a 150 °C.

Una vez completada la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción o una parte de la mezcla de reacción, se puede concentrar y después filtrar para dar una mezcla de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (5). Además, la mezcla de reacción que contiene la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (5) se puede utilizar en la reacción mencionada a continuación sin sacar la sal de amonio cuaternario (4) de la mezcla.

La sal de amonio cuaternario (4) preparada de este modo incluye, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato de

4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-[(4-fluorofenil)tio]octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperidinio],

4'-(2-pirimidinil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(4-fluorofenoxi)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperidinio],

4'-(1,2-bencisoxazol-3-il)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperidinio],

4'-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(2-piridinil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(3-clorofenil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(5-benzofuranil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(1-naftil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-[bis(4-fluorofenil)metileno]octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperidinio],

4'-(2-metoxifenil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(3-isoquinolil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(8-quinolil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)tetrahidro-espiro[ciclopenta[c]pirrol-2(1H),1'-piperazinio],

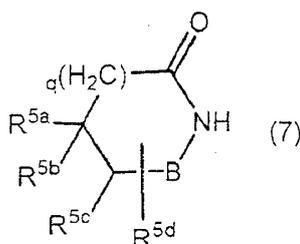
4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)octahidro-espiro[4,7-metano-2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio],

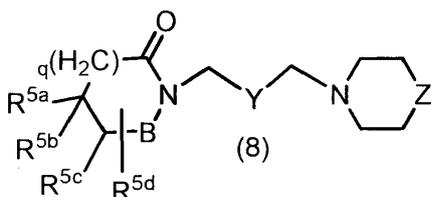
4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-espiro[4,7-epoxi-2H-isoindol-2,1'-piperazinio], o

4'-(7-benzofuranil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio].

Haciendo reaccionar la sal de amonio cuaternario (4) resultante y un compuesto de fórmula (7):



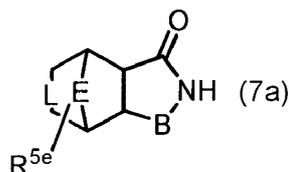
donde los símbolos se definen como en el Término 16 anterior (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "Compuesto (7)") en presencia de una base inorgánica sólida, se puede preparar un compuesto imida de fórmula (8):



donde los símbolos son como se definen en el Término 17 anterior (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "compuesto imida (8)").

5

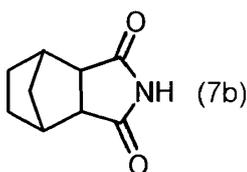
El Compuesto (7) incluye un compuesto de la siguiente fórmula (7a):



10 donde -L- es un enlace sencillo o doble enlace, E es alquileno C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub> o un átomo de oxígeno, R<sup>5e</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y B es como se define en la fórmula anterior (7).

15 El Compuesto (7) incluye, por ejemplo, succinimida, 2,6-piperidina-diona, 4,4-dimetil-2,6-piperidina-diona, 8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona, perhidroazepin-2,7-diona, maleimida, ftalimida, tetrahidroftalimida, cis-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-1,2-ciclohex-4-eno-dicarboximida, trans-1,2-ciclohex-4-eno-dicarboximida, cis-4-metil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-4-metil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-1,2-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-1,2-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-4,5-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-4,5-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-3,6-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-3,6-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2.2.1]heptano-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2.2.2]octano-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2.2.2]octano-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2.2.2]oct-7-eno-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2.2.2]oct-7-eno-2,3-di-endo-carboximida, hexahidro-4,7-  
25 metano-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido, 3,6-epoxi-1,2-ciclohexano-dicarboximida, y espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,3'-pirrolidina]-2',5'-diona.

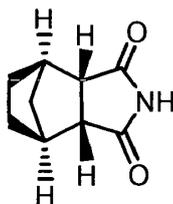
Un ejemplo preferible del Compuesto (7) incluye un compuesto de la siguiente fórmula (7b):



30

El compuesto (7b) pueden incluir sus isómeros ópticos, por lo tanto, el compuesto usado en el presente documento puede ser uno de los isómeros ópticos o una mezcla de los isómeros ópticos. Un ejemplo preferible del Compuesto (7) incluye un compuesto de la siguiente fórmula:

35



o una sal del mismo.

40 El compuesto (7) se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto anhídrido carboxílico correspondiente y amoníaco (por ejemplo, el documento JP-1(1989)-199967 A).

5 La base inorgánica sólida (sal) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, y carbonato de sodio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como carbonato de calcio y carbonato de magnesio; y un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; preferentemente un carbonato de metal alcalino, en particular, carbonato de potasio. Tal base inorgánica sólida se puede utilizar en solitario o como una mezcla de dos o más tipos de bases. Y, tales bases inorgánicas sólidas pueden ser una forma anhidra o un hidrato de la misma.

10 La cantidad de la base inorgánica sólida usada en el presente documento es generalmente 0,7 mol o más, preferentemente 0,9 mol o más por un mol de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). La cantidad límite superior de la base inorgánica sólida usada en el presente documento no está limitada, pero en caso de que la cantidad sea demasiada, el coste del proceso aumenta. Por consiguiente, la cantidad práctica de la base inorgánica sólida es 3 mol o menos, preferentemente 2,7 mol o menos por un mol de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4).

15 La cantidad del Compuesto (7) usada en el presente documento es generalmente 0,7 mol o más por un mol de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). La cantidad límite superior del Compuesto (7) usada en el presente documento no está limitada, pero, en caso de que la cantidad sea demasiada, el coste del proceso aumenta. Por consiguiente, la cantidad práctica del Compuesto (7) es 2,5 mol o menos por un mol de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4).

20 La reacción de la presente invención se realiza generalmente en presencia de un disolvente. El disolvente usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, y diclorobenceno. La cantidad de dicho disolvente usado en el presente documento es generalmente 3 partes en peso o más, preferentemente 5 partes en peso o más por una parte en peso de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). La cantidad límite superior del disolvente usada en el presente documento no está limitada, pero, en caso de que la cantidad sea demasiada, la eficiencia volumétrica baja. Por consiguiente, la cantidad práctica del disolvente es 20 partes en peso o menos por una parte en peso de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4).

30 La reacción de la presente invención se realiza preferentemente en coexistencia con agua, es decir en presencia de generalmente de 0,05 a 3 mol, preferentemente de 0,1 a 1,5 mol de agua por un mol de la cantidad total del Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). Cuando se utiliza un hidrato de base inorgánica sólida, la cantidad de agua utilizada en el presente documento puede decidirse teniendo en cuenta el agua del hidrato. El agua puede existir inicialmente en el medio de reacción o se puede añadir una cantidad apropiada de agua al mismo en el transcurso del período. O, se puede añadir el agua al Compuesto (7) y/o una sal de amonio cuaternario (4) de antemano.

40 Además, la reacción de la presente invención se puede realizar en la coexistencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, y cloruro de benciltrietilamonio. La cantidad del catalizador de transferencia de fase usado en el presente documento es generalmente de 0,01 a 0,5 mol por mol de la cantidad total de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4).

La temperatura de reacción es generalmente de 80 a 180 °C, preferentemente de 95 a 150 °C.

45 La reacción de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (7) se realiza generalmente poniendo en contacto y mezclando la sal de amonio cuaternario (4), el Compuesto (7) y una base inorgánica sólida, y el orden de adición de las sustancias no está limitado. La base inorgánica sólida puede añadirse en cantidades separadas o agrupada, pero es preferible agrupada.

50 La mezcla de reacción que contiene el compuesto imida (8) se obtiene después de la reacción, y la mezcla se puede tratar mediante la adición de agua a la misma, mezclándola, dejando estar en su conjunto, separándola con un embudo de separación, tratando opcionalmente la capa orgánica con carbono activo y concentrando la capa orgánica para proporcionar el compuesto imida (8). Como alternativa, el compuesto imida (8) se puede obtener como un cristal enfriando la capa orgánica que se ha mencionado anteriormente o la capa orgánica parcialmente concentrada, o añadiendo otro disolvente que sea relativamente insoluble para el compuesto imida (8) a la capa orgánica. El disolvente que es relativamente insoluble para el compuesto imida (8) incluye, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, y heptano, y un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol e isopropanol.

60 Además, el compuesto imida (8) también se puede obtener a partir de la mezcla de reacción que contiene el compuesto imida (8) mediante la eliminación de precipitados insolubles con un filtro y concentrando el producto filtrado. Adicionalmente, el compuesto imida (8) se puede obtener como un cristal enfriando la mezcla de reacción o la mezcla de reacción concentrada parcialmente, o añadiendo otro disolvente que sea comparativamente insoluble para el compuesto imida (8) con respecto a la capa orgánica.

65

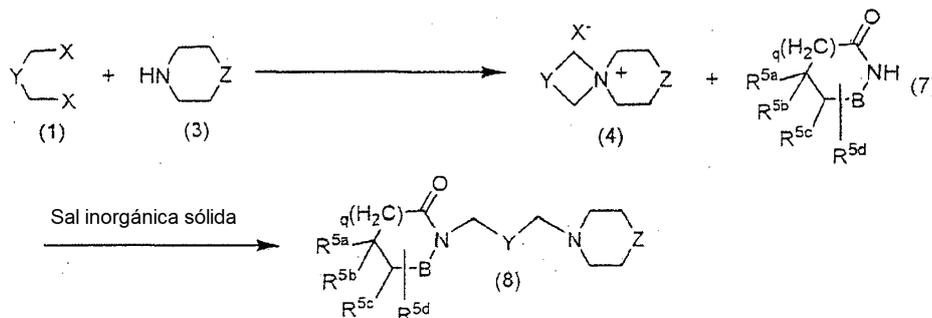
El compuesto imida obtenido (8) puede purificarse adicionalmente por una purificación convencional, tal como recristalización y cromatografía. Además, el compuesto imida (8) puede obtenerse como una sal de adición de ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, bromhidrato y fosfato; o una sal de adición de ácido orgánico tal como acetato, oxalato, citrato, malato, tartrato, maleato y fumarato.

- 5 El compuesto imida (8) preparado en el presente documento incluye, por ejemplo,
- 2-[4-(4-fenil-1-piperazinil)butil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[4-(4-fenil-1-piperazinil)butil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 10 2-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona  
 (2-[2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil]hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona),  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-  
 1,1-dióxido,  
 15 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 8-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona,  
 1-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-4,4-dimetil-2,6-piperidina-diona,  
 20 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 1'-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,3'-pirrolidina]-2',5'-  
 diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-3a,7a-dimetil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etano-1H-isoindol-  
 25 1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-etano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(4-fluorofenil)tio]-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 30 2-[[2-[[4-(4-fluorofenil)tio]-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 35 2-[[2-[[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-  
 diona,  
 2-[[2-[[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 40 2-[[2-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(5-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 45 2-[[2-[[4-(5-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1-naftil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1-naftil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-[bis(4-fluorofenil)metileno]-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-[bis(4-fluorofenil)metileno]-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 50 2-[[2-[[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(3-isoquinolil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(3-isoquinolil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(8-quinolil)-1-piperazinil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 55 2-[[2-[[4-(8-quinolil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclopentil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclopentil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[3-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]biciclo[2.2.1]hept-2-il]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-  
 1,3(2H)-diona,  
 60 2-[[3-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]biciclo[2.2.1]hept-2-il]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(7-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[2-[[4-(7-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,  
 2-[[3-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metil]-hexahidro-4,7-metano-1H-  
 isoindol-1,3(2H)-diona,  
 65 2-[[3-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metil]-hexahidro-1H-isoindol-  
 1,3(2H)-diona,

2-[[[6-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-3-ciclohexen-1-il]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, y  
2-[[[6-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-3-ciclohexen-1-il]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

- 5 En caso de que el compuesto (7) ópticamente activo y/o la sal de amonio cuaternario (4) ópticamente activa se usen en la reacción, se puede obtener el compuesto imida (8) correspondiente ópticamente activo.

Además, la presente invención incluye el siguiente proceso:



10

donde los símbolos descritos en el esquema son como se definen en los Términos 1 y 16 que se han mencionado anteriormente.

### 15 Ejemplo

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se ilustra en más detalle mediante el siguiente Ejemplo y el Ejemplo Comparativo, pero no se debe interpretar que está limitada a los mismos. Los análisis en los ejemplos se realizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (CL) o cromatografía de gases.

20

#### Ejemplo 1:

Una solución mixta de 4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazina [Compuesto (A)] (20,0 g, 91,2 mmol), (1*R*,2*R*)-1,2-bis(metanosulfoniloximetil)ciclohexano [Compuesto (B)] (13,7 g, 45,6 mmol), y tolueno (140 g) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas para dar una mezcla de reacción que contenía 4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)-(3*aR*,7*aR*)-octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinil]metanosulfonato [Compuesto (C)]. Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 0,025 % (que se calculó con la siguiente fórmula (a)).

25

$$\text{Velocidad de producción de subproducto obtenido de carbonato} = \frac{\text{Área LC total de subproducto obtenido de carbonato}}{\text{Área LC total de picos detectados excepto disolvente}} \times 100 \quad (\text{a})$$

30

#### Ejemplo 2:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo 1 anterior se le añadieron hidrogenosulfato de tetra-*n*-butil amonio (0,62 g, 1,83 mmol), (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona [Compuesto (D)] (11,3 g, 68,4 mmol), carbonato potásico (7,6 g, 55,0 mmol) y agua (0,4 g), y la mezcla resultante se hizo reaccionar a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadió agua (200 g). La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera al 2,3 % (p/p) (175 g). Además, a la solución de tolueno se le añadió carbono activo (0,9 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración para dar una solución de tolueno que contenía (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-((1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]metil]ciclohexilmetil]-hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona (2-[[[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]metil]ciclohexilmetil]hexahidro-(3*aS*,4*R*,7*S*,7*aR*)-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona) [Compuesto (E)] (266,5 g). El rendimiento del Compuesto E fue del 94,3 %. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó en base al resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno era del 7,9 % (p/p) (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por LC). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 0,12 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

45

#### Ejemplo 3:

A una mezcla del Compuesto (A) (6,0 g, 27,4 mmol), el Compuesto (B) (9,9 g, 33,0 mmol) y tolueno (84 g) se le añadió carbonato potásico (2,3 g, 16,6 mmol), y la mezcla se deshidrató a reflujo durante 4 horas. Después de

50

enfriar la mezcla de reacción a 70 °C o menos, a la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (196 g), el Compuesto (A) (34,0 g, 155,0 mmol) y el Compuesto (B) (17,5 g, 58,3 mmol), y después la mezcla de reacción se deshidrató a reflujo de nuevo durante 9 horas para dar la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C). La cantidad restante del Compuesto (B) en el sobrenadante de tolueno fue del 2,4 % (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por GC) (velocidad de transformación: 97,6 %). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 0,31 % que se analizó por análisis de LC y se calculó con la fórmula (a) anterior.

#### Ejemplo 4:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo 3 anterior se le añadieron tolueno (44,0 g), el Compuesto (D) (16,6 g, 100,5 mmol) y carbonato potásico (25,2 g, 182,3 mmol), y después el tolueno (44 g) se retiró por calentamiento. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se le añadió agua (0,8 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, y se comprobó que la velocidad de producción del subproducto (6) era del 0,10 % (que se calculó con la siguiente fórmula (b)).

$$\text{Velocidad de producción del subproducto (6) (\%)} = \frac{\text{Área LC del subproducto (6)}}{\text{Área LC del subproducto (6)} + \text{bencisotiazol-3-il)piperazin-1-ilmetil]-ciclohexilmetil} \text{hexahidro-4,7-metano-2H-isoindolo-1,3-diona}} \times 100 \quad (\text{b})$$

La mezcla de reacción se enfrió, y a la mezcla se le añadió agua (400,0 g). La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con ácido clorhídrico al 0,8 % (400 g), y después salmuera al 2,3 % (p/p) (350 g). Además, a la solución de tolueno se le añadió carbono activo (1,8 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con tolueno para dar una solución de tolueno que contenía el Compuesto (E) (385,1 g). El rendimiento del Compuesto E era del 93,4 %. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó en base al resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno era del 10,9 % (p/p) (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por LC). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 1,21 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

#### Ejemplo 5:

A una mezcla del Compuesto (A) (6,0 g, 27,4 mmol), el Compuesto (B) (9,9 g, 33,0 mmol) y tolueno (84 g) se le añadió carbonato potásico (2,3 g, 16,6 mmol), y la mezcla resultante se deshidrató a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 70 °C o inferior, a la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (196 g), el Compuesto (A) (94,0 g, 428,6 mmol) y el Compuesto (B) (17,5 g, 58,3 mmol), y después la mezcla de reacción se deshidrató a reflujo de nuevo durante 4 horas para dar la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C). La cantidad restante del Compuesto (B) en el sobrenadante de tolueno fue menos del límite de detección del análisis por GC (velocidad de transformación: 100 %). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 0,09 % que se analizó por análisis de LC y se calculó con la fórmula (a) anterior.

#### Ejemplo 6:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo 5 anterior se le añadieron tolueno (44,0 g), el Compuesto (D) (16,6 g, 100,5 mmol) y carbonato potásico (25,2 g, 182,3 mmol), y después el tolueno (44 g) se retiró por calentamiento. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se le añadió agua (0,8 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se comprobó que la velocidad de producción del subproducto (6) era del 0,10 % (que se calculó con la fórmula (b) anterior). La mezcla de reacción se enfrió, y a la mezcla se le añadió agua (400,0 g). La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con ácido clorhídrico al 1,6 % (800 g), y después salmuera al 2,3 % (p/p) (350 g). Además, a la solución de tolueno se le añadió carbono activo (1,8 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con tolueno para dar una solución de tolueno que contenía el Compuesto (E) (385,1 g). El rendimiento del Compuesto (E) era del 91,5 %. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó en base al resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno era del 10,4 % (p/p) (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por LC). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 1,85 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

#### Ejemplo 7:

A una mezcla del Compuesto (A) (6,0 g, 27,4 mmol), el Compuesto (B) (9,9 g, 33,0 mmol) y tolueno (97 g) se le añadió carbonato potásico (2,3 g, 16,6 mmol), el tolueno (13,4 g) se retiró por calentamiento, y después la mezcla se deshidrató a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 70 °C o menos, a la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (227 g), el Compuesto (A) (30,0 g, 136,8 mmol) y el Compuesto (B) (17,5 g,

58,3 mmol), el tolueno (30,6 g) se retiró, y después la mezcla de reacción se deshidrató a reflujo de nuevo durante 20 horas para dar la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C). La cantidad restante del Compuesto (B) en el sobrenadante de tolueno fue del 1,4 % (velocidad de transformación: 98,6 %). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 1,28 % que se analizó por análisis de LC y se calculó con la fórmula (a) anterior.

5

#### Ejemplo 8:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo 7 anterior se le añadieron tolueno (44,0 g), el Compuesto (D) (16,6 g, 100,5 mmol) y carbonato potásico (22,7 g, 164,2 mmol), y después el tolueno (44 g) se retiró por calentamiento. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se le añadió agua (0,8 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a la mezcla se le añadió agua (400,0 g). La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con ácido clorhídrico al 3,6 % (313 g), y después salmuera al 2,3 % (p/p) (350 g). Además, a la solución de tolueno se le añadió carbono activo (1,8 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con tolueno para dar una solución de tolueno que contenía el Compuesto (E) (413,3 g). El rendimiento del Compuesto (E) fue del 85,6 %. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó en base al resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno era del 9,3 % (p/p) (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por LC). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 1,44 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

20

#### Ejemplo comparativo 1:

A una mezcla del Compuesto (A) (140,1 kg, 638,8 mol), el Compuesto (B) (230,3 kg, 766,7 mol) y tolueno (2272 kg) se le añadió carbonato potásico (53,0 kg, 383,5 mol), el tolueno (312 kg) se retiró por calentamiento, y después la mezcla se deshidrató a reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se le añadieron carbonato potásico (26,5 kg, 191,7 mol) e hidrogenosulfato de tetra-n-butil amonio (8,7 kg, 25,6 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas para dar la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C).

25

#### Ejemplo comparativo 2:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo comparativo 1 anterior se le añadieron tolueno (309,6 kg), el Compuesto (D) (158,3 kg, 958,3 mol) y carbonato potásico (105,9 kg, 766,2 mol), y después el tolueno (308 kg) se retiró por calentamiento. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se le añadió agua (5,7 kg). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a la mezcla se le añadió agua (2819 kg). La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera al 2,3 % (p/p) (2466 kg). Además, a la solución de tolueno se le añadió carbono activo (12,5 kg), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con tolueno para dar una solución de tolueno que contenía el Compuesto (E) (2562 kg). El rendimiento del Compuesto (E) fue del 87,7 %. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó en base al resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno era del 10,8 % (p/p) (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por LC). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 9,83 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

35

40

#### Ejemplo comparativo 3:

A una mezcla del Compuesto (A) (90,0 kg, 410,4 mol), el Compuesto (B) (147,9 kg, 492,4 mol) y tolueno (1460 kg) se le añadieron carbonato potásico (34,0 kg, 246,0 mol) y agua (636 g), el tolueno (298 kg) se retiró por calentamiento, y después la mezcla se deshidrató a reflujo durante 34 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se les añadieron carbonato potásico (17,0 kg, 123,0 mol) e hidrogenosulfato de tetra-n-butil amonio (5,6 kg, 16,5 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas para dar la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 3,02 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

45

50

#### Ejemplo comparativo 4:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo comparativo 3 anterior se le añadieron tolueno (198 kg), el Compuesto (D) (101,7 kg, 615,7 mol) y carbonato potásico (68,1 kg, 492,7 mol), y después el tolueno (198 kg) se retiró por calentamiento. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70 °C o menos, y a la mezcla se le añadió agua (3,7 kg). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a la mezcla se le añadió agua (1803 kg). La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera al 2,3 % (p/p) (1578 kg). Además, a la solución de tolueno se le añadió carbono activo (8,0 kg), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con tolueno para dar una solución de tolueno que contenía el Compuesto (E) (1625 kg). El rendimiento del Compuesto (E) fue del 90,1 %. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó en base al resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno era del 11,2 % (p/p) (que se calculó por el método de la curva de calibración absoluta por LC). Y, la velocidad de producción del subproducto (R) fue del 3,08 % (que se calculó con la fórmula (a) anterior).

55

60

65

Cada tiempo de reacción, rendimiento de producto y rendimiento de subproducto en los ejemplos y ejemplos comparativos anteriores se muestra en la siguiente tabla.

	Proceso	Compuesto (A) (mol)	Sal inorgánica (mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento del producto (%)	Subproducto (R) (%)	Subproducto (6) (%)
Ejemplo 1	(A)	2,0	-	3		0,025	
Ejemplo 2	(B)		1,2		94	0,12	-
Ejemplo 3	(A)	2,0	0,18	13		0,31	
Ejemplo 4	(B)		2,0		93	1,21	0,10
Ejemplo 5	(A)	5,0	0,18	8		0,09	
Ejemplo 6	(B)		2,0		92	1,85	0,10
Ejemplo 7	(A)	1,8	0,18	24		1,28	
Ejemplo 8	(B)		1,8		86	1,44	-
Ejemplo Comparativo 1	(A)	0,83	0,75	15		-	
Ejemplo Comparativo 2	(B)		1,0		88	9,83	-
Ejemplo Comparativo 3	(A)	0,83	0,75	46		3,02	
Ejemplo Comparativo 4	(B)		1,0		90	3,08	-

Proceso (A): Compuesto (A) + Compuesto (B) --> sal de amonio cuaternario (C)

Proceso (B): sal de amonio cuaternario (C) + Compuesto (D) --> compuesto imida (E)

- 5 De acuerdo con los resultados de los Ejemplos 1, 3, 5 y 7, el proceso de la presente invención puede hacer que el tiempo de reacción para preparar la sal de amonio cuaternario (4) se acorte, es decir, los tiempos de reacción en todos los ejemplos pueden acortarse de forma estable en 24 horas. Además, la velocidad de transformación con respecto al Compuesto (1) en la reacción se ha mejorado por la presente invención. En particular, las velocidades de transformación en el Ejemplo 3, 5 y 7 son de aproximadamente el 100 %, por lo tanto, se cree que la presente
- 10 invención tiene cualidades industrialmente excelentes. Así, el compuesto imida (8) también puede prepararse con un alto rendimiento en 2 etapas mediante una sal de amonio cuaternario (4). Además, la producción del subproducto (R) puede mantenerse baja drásticamente por la presente invención. Por consiguiente, el proceso de la presente invención es un método de fabricación industrialmente útil que también sirve para una preparación práctica.

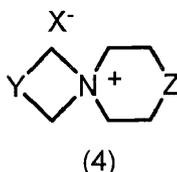
### 15 Aplicabilidad industrial

El proceso de la presente invención es un proceso para la preparación de sal de amonio cuaternario (4) en el tiempo de reacción constante y en calidad constante, por lo tanto, tiene algunas cualidades, en particular para el uso industrial.

20

REIVINDICACIONES

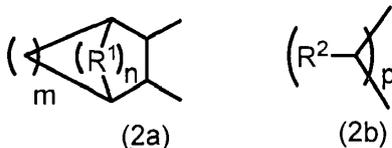
1. Un proceso para preparar una sal de amonio cuaternario de fórmula (4):



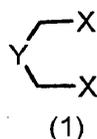
5

donde

10 X es un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6-10</sub>, y X<sup>-</sup> es un contraión de la misma,  
Y es un sustituyente de la siguiente fórmula (2a) o (2b):

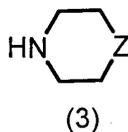


15 donde R<sup>1</sup> es independientemente metileno o un átomo de oxígeno; R<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, o un grupo hidroxilo; m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3; y p es 1 o 2, y  
Z es =N-R<sup>3</sup> o =CH-R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>,  
20 un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros; R<sup>4</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>, un grupo cicloalqueniloxi C<sub>5-7</sub>, un grupo cicloalqueniltio C<sub>5-7</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, un grupo ariloxi C<sub>6-10</sub>, un grupo ariltio C<sub>6-10</sub>, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, un grupo heteroariloxi monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, o un grupo heteroariltio monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros,  
25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



25

30 donde X se selecciona independientemente entre los que se han definido anteriormente, e Y es como se ha definido anteriormente,  
con 1,8 a 15 moles de un compuesto de fórmula (3):



35

donde Z es como se ha definido anteriormente, por un mol del compuesto de fórmula (1) para preparar la sal de amonio cuaternario de fórmula (4).

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la reacción del Compuesto (1) con el Compuesto (3) incluye las siguientes etapas (i) y (ii):

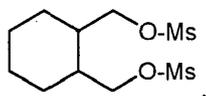
40 etapa (i): hacer reaccionar el Compuesto (1) con 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (3) por un mol del Compuesto (1), y después  
etapa (ii): añadir el resto del Compuesto (3) a la mezcla de reacción de manera que la cantidad total del Compuesto (3) pueda ser de 1,8 a 15 moles por un mol del Compuesto (1), y que continúe la reacción.

45 3. El proceso de la reivindicación 1, donde la reacción del Compuesto (1) con el Compuesto (3) incluye las siguientes etapas (i) y (ii):

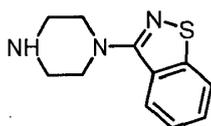
etapa (i): hacer reaccionar de 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (1) con 0,1 a 1,0 moles del Compuesto (3) por un mol de la cantidad total del Compuesto (1), y después

etapa (ii): añadir el resto del Compuesto (1) y el resto del Compuesto (3) a la mezcla de reacción de manera que la cantidad total del Compuesto (3) pueda ser de 1,8 a 15 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1), y que continúe la reacción.

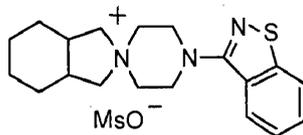
- 5 4. El proceso de la reivindicación 2 o 3, donde la reacción se realiza en presencia de 0,1 a 1,0 moles de una base inorgánica sólida por un mol de la cantidad total del Compuesto (1).
5. El proceso de la reivindicación 4, donde la base inorgánica sólida es carbonato potásico.
- 10 6. El proceso de la reivindicación 4 o 5, donde la cantidad de la base inorgánica sólida es de 0,1 a 0,3 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1).
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, donde la cantidad del Compuesto (3) añadida en la etapa (i) es de 0,1 a 0,5 moles por un mol de la cantidad total del Compuesto (1).
- 15 8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde la cantidad total del Compuesto (3) en la etapa (ii) es de 1,8 a 5 moles por un mol del Compuesto (1).
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde X es independientemente un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6-10</sub>, preferentemente donde X es un grupo metanosulfoniloxi.
- 20 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde Y es el sustituyente de la fórmula (2a).
11. El proceso de la reivindicación 10, donde m es 2 y n es 0.
- 25 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Z es =N-R<sup>3</sup>.
13. El proceso de la reivindicación 12, donde R<sup>3</sup> es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, preferentemente donde R<sup>3</sup> es 1,2-bencisotiazol-3-ilo.
- 30 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el compuesto de fórmula (1) es



- 35 el compuesto de fórmula (3) es

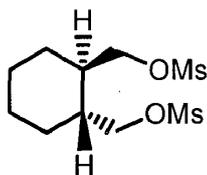


- 40 y la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) es



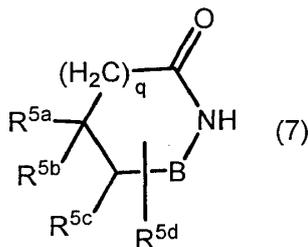
- 45 donde Ms es un grupo metanosulfonilo.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) es 4'-(1,2-bencisotiazol-3-il)-(3aR, 7aR)-octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio]metanosulfonato.
- 50 16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el compuesto de fórmula (1) es



donde Ms es un grupo metanosulfonilo.

- 5 17. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que comprende adicionalmente hacer reaccionar la sal de amonio cuaternario obtenida (4) con el siguiente compuesto (7):

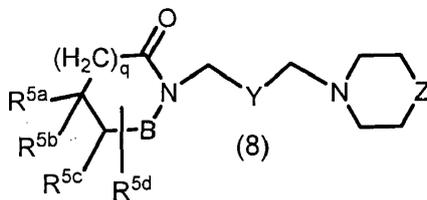


10 donde

B es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, y R<sup>5d</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, como alternativa R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>, o R<sup>5a</sup> y R<sup>5c</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo de hidrocarburo, o R<sup>5a</sup> y R<sup>5c</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo de hidrocarburo aromático, donde el anillo de hidrocarburo puede puentearse con alquileno C<sub>1-4</sub> o un átomo de oxígeno donde el alquileno C<sub>1-4</sub> y el anillo de hidrocarburo pueden estar sustituidos con al menos un alquilo C<sub>1-4</sub>, y q es 0 o 1,

en presencia de una base inorgánica sólida para obtener el siguiente compuesto de fórmula (8):



20

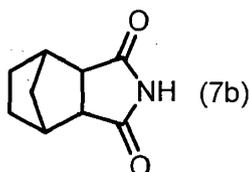
o una sal de adición de ácidos del mismo,

donde B, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, y q son como se han definido anteriormente, e Y y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

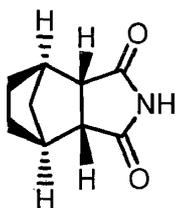
25

18. El proceso de la reivindicación 17, donde B es un grupo carbonilo y/o donde R<sup>5a</sup> y R<sup>5c</sup> se toman juntos para formar un anillo de hidrocarburo que puede puentearse con alquileno C<sub>1-4</sub>, y R<sup>5b</sup> y R<sup>5d</sup> son un átomo de hidrógeno.

- 30 19. El proceso de la reivindicación 17 o 18, donde el Compuesto (7) es el siguiente compuesto de fórmula (7b):



20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde el Compuesto (7) es



21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 que comprende adicionalmente la siguiente etapa después de la reacción de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (7):
- 5           añadir un disolvente adicional al producto de la reacción de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (7) para obtener el Compuesto (8) en forma de un cristal, donde el disolvente añadido es un disolvente de hidrocarburo alifático y/o un disolvente de alcohol.
- 10   22. El proceso de la reivindicación 21, donde el disolvente añadido es un disolvente de alcohol.
23. El proceso de la reivindicación 21 o 22, donde el disolvente añadido es metanol, etanol y/o isopropanol.
- 15   24. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, donde el Compuesto (8) es (3*a*R,4*S*,7*R*,7*a*S)-2-  
 {{{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil}hexahidro-4,7-metano-2*H*-isoindol-1,3-diona.