

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 005**

51 Int. Cl.:

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 207/456 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2011 PCT/EP2011/055512**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11128263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11712882 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2558473**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidias**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 325074 P
14.04.2010 EP 10159899

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

HIMMLER, THOMAS;
ETZEL, WINFRIED y
VOLZ, FRANK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 605 005 T3

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

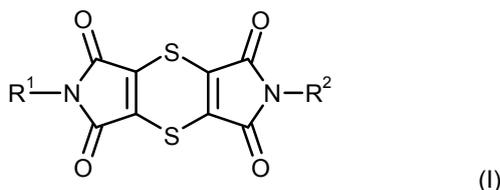
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidias

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidias.

5 Ya se conocen ditiino-tetracarboximidias como tal. Se sabe también que estas ditiino-tetracarboximidias pueden usarse como antihelmínticos frente a parásitos internos de animales, más particularmente nematodos, y tienen actividad insecticida (consúltese el documento US 3.364.229). Además, se sabe que ciertas ditiino-tetracarboximidias poseen actividad antibacteriana y tienen una cierta actividad frente a organismos causantes de micosis en humanos (consúltese II Farmaco 2005, 60, 944-947). También se sabe que las ditiino-tetracarboximidias pueden usarse como pigmentos en fotorreceptores electrofotográficos o como tintes en pinturas y polímeros (consúltese el documento JP-A 10-251265, PL-B 143804).

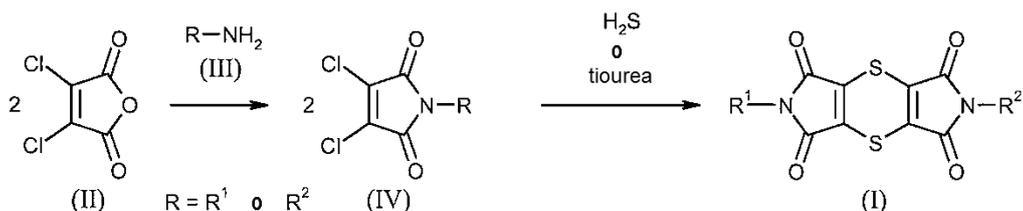
Las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I)



en la que

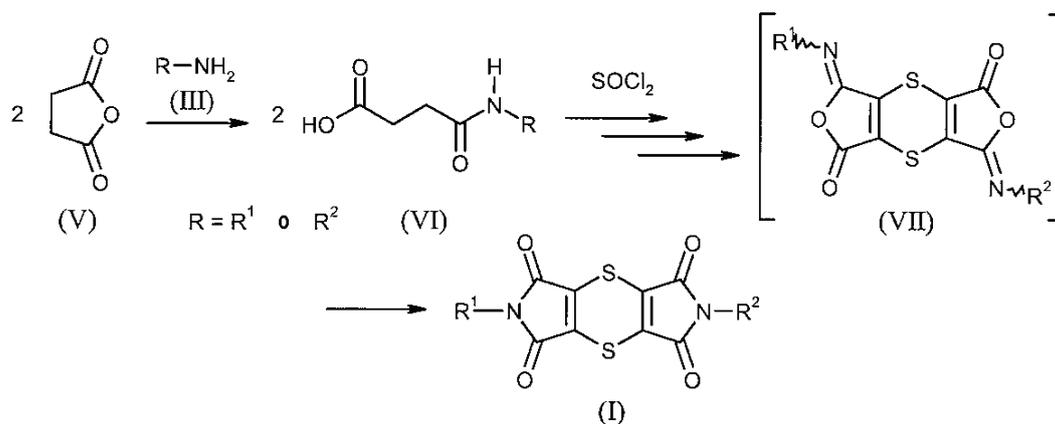
15 R^1 y R^2 son idénticos o diferentes y son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$ y/o $-COR^4$, son cicloalquilo C_3-C_7 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , son arilo o aril-(alquilo C_1-C_4), cada uno de los cuales está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-COR^4$ o sulfonilamino, R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 o es arilo que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , R^4 es hidroxilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , pueden prepararse de diversas maneras conocidas.

25 Por ejemplo, en un procedimiento (consúltese el documento US 3.364.229; Chem. Ber. 1967, 100, 1559-1570), en una primera fase, se hace reaccionar anhídrido dicloromaleico de fórmula (II) con una amina de fórmula (III), dado el caso en presencia de un diluyente. Posteriormente, las dicloromaleimidias resultantes de fórmula (IV) se hacen reaccionar entonces con un compuesto de azufre (por ejemplo, sulfuro de hidrógeno o tiourea). La preparación de las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I) por este procedimiento puede ilustrarse por el siguiente esquema:



30 Este procedimiento tiene la desventaja de que, por ejemplo, la operación con el sulfuro de hidrógeno gaseoso altamente tóxico es muy difícil, costoso e inconveniente desde un punto de vista técnico. Cuando se usa tiourea, se obtienen subproductos no deseados junto con el producto diana, y son muy difíciles de retirar, y detraen los rendimientos que pueden obtenerse (consúltese J. Heterocicl. Chem. 1988, 25, 901-906).

35 En otro procedimiento que se ha desvelado (consúltese Synthetic Communications 2006, 36, 3591-3597), en una primera fase, se hace reaccionar anhídrido succínico de fórmula (V) con una amina de fórmula (III), dado el caso en presencia de un diluyente. Posteriormente, las monoamidias succínicas resultantes de fórmula (VI) se hacen reaccionar durante 6 horas con un gran exceso de cloruro de tionilo en presencia de dioxano como diluyente, a temperatura ambiente, para dar, finalmente, en una secuencia de numerosas etapas de reacción, las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I). Las ditiino-tetracarboximidias se aíslan dado el caso directamente de la mezcla de reacción o por filtración tras la adición de agua. Dependiendo de las condiciones de reacción (diluyentes) y la naturaleza de los radicales R, es posible en ciertas circunstancias aislar las ditiino-diisoimidias de fórmula (VII) antes de que se conviertan en las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I). Este procedimiento de preparación para las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I) puede ilustrarse por el siguiente esquema:

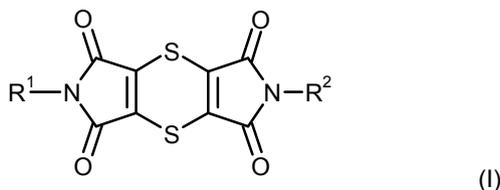


Las desventajas de este procedimiento son el largo tiempo de reacción y también el resultado, en el que los rendimientos obtenidos generalmente no exceden de aproximadamente el 30-40 % del valor teórico, o bien las purzas de los productos aislados son inadecuadas (véanse los ejemplos comparativos). Una desventaja adicional, en el caso de un 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) han de eliminarse. De forma análoga, una desventaja es el hecho de que, a partir de la experiencia (véanse los ejemplos comparativos), el producto no se obtiene en una fracción. En cambio, con frecuencia es el caso de que, tras el aislamiento inicial del producto por filtración, más producto precipite del filtrado después de un reposo prolongado (durante una noche, por ejemplo), y debe aislarse de nuevo por filtración. De forma ocasional, esta operación debe realizarse una vez más. Este procedimiento es muy laborioso y lento.

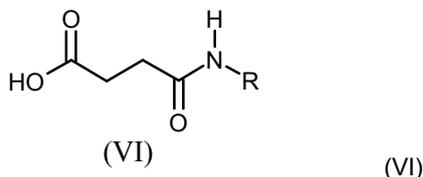
Además, se sabe que las ditiino-tetracarboximidas se obtienen disolviendo succinamidas N-sustituidas en 1,4-dioxano seco y después añadiendo cloruro de tionilo a la solución. La mezcla de reacción se calienta posteriormente y la solución se concentra al vacío y, a través de cromatografía en columna, se separa y se purifica (consúltese J. Heterocicl. Chem. 2010, 47, 188-193).

Por consiguiente, sigue habiendo la necesidad de un procedimiento de preparación técnicamente sencillo y económico para las ditiino-tetracarboximidas de fórmula (I).

Se ha descubierto un nuevo procedimiento para preparar las ditiino-tetracarboximidas de fórmula general (I)



en la que R¹ y R² tienen las definiciones que se han indicado anteriormente, caracterizado porque en una primera fase, se hacen reaccionar las monoamidas succínicas de fórmula (VI)



en la que R es R¹ o R² con un exceso de cloruro de tionilo, dado el caso en presencia de un diluyente, después el exceso de cloruro de tionilo se retira y la mezcla de producto resultante se convierte en una segunda fase, en un disolvente orgánico, en las ditiino-tetracarboximidas de fórmula (I).

De esta manera, las ditiino-tetracarboximidas de fórmula (I) pueden obtenerse con un rendimiento relativamente alto, en un periodo de tiempo relativamente corto y con una pureza relativamente buena.

La mezcla de producto obtenida en la primera etapa del procedimiento de la invención también incluye ya ditiino-tetracarboximidas de fórmula (I), pero sus componentes principales son polisulfuros de fórmula (IX),

- C₁-C₄ que está dado el caso sustituido una o más veces con flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo y/o carboxilo, o son cicloalquilo C₃-C₇ que está dado el caso sustituido una o más veces con cloro, metilo o trifluorometilo, o son fenilo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo o 2-metil-2-fenetilo, cada uno de los cuales está dado el caso sustituido de una a tres veces con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, -COR⁴ y/o sulfonilamino.
- 5 R¹ y R² muy preferentemente son idénticos o diferentes y muy preferentemente son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo o son ciclopropilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está dado el caso sustituido con cloro, metilo o trifluorometilo.
- 10 R¹ y R² más particularmente preferentemente son simultáneamente metilo.
R³ preferentemente es hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo o etilcarbonilo o es fenilo que está dado el caso sustituido una o más veces con flúor, cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o trifluorometilo.
- R³ más preferentemente es hidrógeno, metilo, metilcarbonilo o fenilo.
R⁴ preferentemente es hidroxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi.
R⁴ más preferentemente es hidroxilo o metoxi.
- 15 Como material de partida se prefiere particularmente usar N-metilsuccinamida, dando como producto final el compuesto (I-1) 2,6-dimetil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona.
- Si se usa N-terc-butilsuccinamida como material de partida, el producto final obtenido es el compuesto (I-2) 2,6-di-terc-butil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona.
- 20 Si se usa N-ciclohexilsuccinamida como material de partida, el producto final obtenido es el compuesto (I-3) 2,6-diciclohexil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona.
- Si se usa N-propilsuccinamida como material de partida, el producto final obtenido es el compuesto (I-4) 2,6-dipropil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona.
- Intermedios obtenidos con preferencia particular son
- 25 (VIII-1) clorotiosulfato de S-(4-cloro-1-metil-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo) (R = Me, X = Cl),
(IX-1) 3,3'-trisulfan-1,3-diilbis(4-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = Me, n = 1)
(IX-2) 3,3'-disulfandiilbis(4-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = Me, n = 0)
(IX-3) 3,3'-disulfandiilbis(1-terc-butil-4-cloro-1H-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = t-Bu, n = 0)
(IX-4) 3,3'-trisulfan-1,3-diilbis(1-terc-butil-4-cloro-1H-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = t-Bu, n = 1)
(IX-5) 3,3'-trisulfan-1,3-diilbis(4-cloro-1-ciclohexil-1H-pirrol-2,5-diona) (R¹ = R² = ciclohexilo, n = 1)
- 30 La cantidad de cloruro de tionilo en la primera etapa del procedimiento de la invención está entre 2 y 100 mol por mol de monoamida succínica de fórmula (VI). Se prefiere usar entre 4 y 50 mol, más preferentemente cantidades de entre 10 y 40 mol, por mol de monoamida succínica de fórmula (VI).
- 35 La temperatura de reacción en la primera etapa del procedimiento de la invención puede variar dentro de unos límites, y está entre 0 °C y 150 °C. Con el fin de obtener rendimientos en el espacio-tiempo satisfactorios, se prefiere operar a temperaturas de entre 20 °C y 120 °C, más preferentemente entre 30 °C y 100 °C.
- El tiempo de reacción en la primera etapa del procedimiento de la invención es entre 10 minutos y 24 horas. Se prefiere operar entre 30 minutos y 6 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.
- 40 La primera etapa del procedimiento de la invención puede realizarse dado el caso en presencia de un diluyente que en lo posible sea inerte en condiciones de reacción. Tales diluyentes incluyen, a modo de ejemplo, hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, mesitileno, hidrocarburos aromáticos clorados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, metil terc-butil éter, tetrahydrofurano, dioxano, nitrilos, tales como acetónitrilo, propionitrilo, butironitrilo, ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo. Se prefiere operar en cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano o sin diluyente.
- 45 El cloruro de tionilo puede retirarse en un principio por hidrólisis con agua. El cloruro de tionilo se retira preferentemente por destilación a presión reducida.
- El diluyente dado el caso presente se retira asimismo preferentemente por destilación a presión reducida.
- 50 En la segunda etapa del procedimiento de la invención, el residuo que se obtiene tras la retirada del exceso de cloruro de tionilo y dado el caso del diluyente, se disuelve en un nuevo diluyente y, calentando este diluyente, se convierte en las ditiino-carboximidias de fórmula (I). La mezcla de reacción se agita preferentemente durante este procedimiento.

En la segunda etapa del procedimiento de la invención, se usan disolventes orgánicos o mezclas de disolventes. Estos disolventes son preferentemente, al menos parcialmente, miscibles en agua.

5 Los diluyentes adecuados para la segunda etapa del procedimiento de la invención incluyen, específicamente, agua, dimetilsulfóxido, sulfolano, alcoholes, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, butanol terciario, 1-pentanol, ciclohexanol, etilenglicol, etilenglicol monometil éter, hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, xilenos, mesitileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, éteres, tales como metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, cetonas, 10 tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, pinacolona, ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, o mezclas de estos diluyentes.

15 Se da preferencia al uso de agua, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, butanol terciario, 1-pentanol, ciclohexanol, etilenglicol, acetato de metilo, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, ácido acético, o mezclas de estos diluyentes.

Se da muy particular preferencia al uso de mezclas de agua y metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, 1-pentanol, acetato de metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetona, ácido acético.

La proporción de mezcla de agua con respecto al disolvente orgánico aquí puede variar dentro de unos amplios límites de, por ejemplo, 9:1 a 1:9.

20 La temperatura de reacción en la segunda etapa del procedimiento de la invención puede variar dentro de unos amplios límites y está entre 0 °C y 200 °C. Se prefiere operar a temperaturas de entre 20 °C y 150 °C, más preferentemente entre 30 °C y 130 °C.

El tiempo de reacción en la segunda etapa del procedimiento de la invención está entre 5 minutos y 24 horas. Se prefiere operar durante entre 30 minutos y 12 horas, más preferentemente entre 1 y 6 horas.

25 El procedimiento de la invención se ilustra, pero sin limitación, por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

30 Se introdujo N-metilsuccinamida [5,24 g; 40 mmol] y a 15 °C se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 9,9 g de un aceite espeso de color pardo que de acuerdo con los análisis por HPLC y CL/EM contenía el 19,2 % de área del compuesto (VIII-1), el 36,1 % de área del compuesto (I-1) y el 19,1 % de área del compuesto (IX-1).

Compuesto (VIII-1) (R = Me):

CL/EM (IEN neg.): m/z = 256 ([M-H⁺], ³⁵Cl; 65 %), 176 ([M-H⁺]-80, ³⁵Cl, 100 %).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 25,1 (N-CH₃), 135,5, 138,1 (=C-Cl, =C-S), 162,9, 164,9 (-CO-CS, -CO-C-Cl) ppm.

35 Ejemplo 2

Una solución de 10,5 g [80 mmol] de N-metilsuccinamida en 100 ml de cloruro de metileno se mezcló gota a gota a 15 °C con 285,6 g [2400 mmol] de cloruro de tionilo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, después se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó en 800 g de hielo-agua. Después de una noche en reposo a temperatura ambiente, la fase orgánica se aisló, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas se secaron y después se concentraron en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 11,8 g de un aceite espeso de color pardo que de acuerdo con los análisis por HPLC y CL/EM contenía el 25,7 % de área del compuesto (I-1), el 22,9 % de área del compuesto (IX-2) y el 37,7 % de área del compuesto (IX-1).

Compuesto (IX-2):

45 CL/EM (IEN pos.): m/z = 353 (MH⁺, 2 x ³⁵Cl).

RMN ¹³C (CD₃CN): δ = 25,4 (N-CH₃), 136,1, 139,4 (=C-S, =C-Cl), 164,4, 166,2 (-CO-C-Cl, -CO-C-S) ppm.

Compuesto (IX-1):

CL/EM (IEN pos.): m/z = 385 (MH⁺, 2 x ³⁵Cl).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 25,3 (N-CH₃), 136,1, 140,0 (=C-S, =C-Cl), 164,3, 166,2 (-CO-C-Cl, -CO-C-S) ppm.

50

Ejemplo 3

De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de metanol y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 61,1 % de área del compuesto (I-1), el 9,7 % de área del compuesto (IX-2) y el 2,5 % de área del compuesto (IX-1).

5 **Ejemplo 4**

De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de metanol/agua (1:1) y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 90,1 % de área del compuesto (I-1), <0,1 % de área del compuesto (IX-2) y <0,1 % de área del compuesto (IX-1).

Ejemplo 5

10 De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de 1,4-dioxano/agua (1:1) y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 84,6 % de área del compuesto (I-1), <0,1 % de área del compuesto (IX-2) y <0,1 % de área del compuesto (IX-1).

Ejemplo 6

15 De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de DMF y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 71,1 % de área del compuesto (I-1), <0,1 % de área del compuesto (IX-2) y <0,1 % de área del compuesto (IX-1).

Ejemplo 7

20 De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 85,4 % de área del compuesto (I-1), <0,1 % de área del compuesto (IX-2) y <0,1 % de área del compuesto (IX-1).

Ejemplo 8

De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de acetona/agua (1:1) y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 85,1 % de área del compuesto (I-1), <0,1 % de área del compuesto (IX-2) y <0,1 % de área del compuesto (IX-1).

25 **Ejemplo 9**

De la mezcla de producto del Ejemplo 2, se disolvieron 0,2 g en 10 ml de acetato de metilo/agua (1:1) y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. Tras la retirada del disolvente, la composición fue la siguiente: el 89 % de área del compuesto (I-1), <0,1 % de área del compuesto (IX-2) y <0,1 % de área del compuesto (IX-1).

Ejemplo 10

30 Una solución de 5,24 g [40 mmol] de N-metilsuccinamida en 50 ml de cloruro de metileno se mezcló gota a gota a 15 °C con 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, después se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 12 g de un aceite espeso de color pardo, que se disolvió en 100 ml de etanol. Esta solución se calentó a 60 °C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido de color verde oscuro precipitado se aisló por filtración con succión, se lavó con EtOH y agua y se secó. Esto proporcionó 2,92 g de un sólido, que de acuerdo con el análisis por HPLC se componía en una medida del 99,1 % de área del compuesto (I-1), que corresponde a un rendimiento del 51,3 % del valor teórico.

35 **Ejemplo 11**

40 Una solución de 5,24 g [40 mmol] de N-metilsuccinamida en 50 ml de 1,4-dioxano se mezcló gota a gota a 15 °C con 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 10,9 g de un aceite espeso de color pardo, que se disolvió en 100 ml de etanol. Esta solución se calentó a 60 °C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido de color verde oscuro precipitado se aisló por filtración con succión, se lavó con EtOH y agua y se secó. Esto proporcionó 2,66 g de un sólido, que de acuerdo con el análisis por HPLC se componía en una medida del 99,4 % de área del compuesto (I-1), que corresponde a un rendimiento del 46,8 % del valor teórico.

45 **Ejemplo 12**

50 Se introdujo N-metilsuccinamida [5,24 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo (un aceite espeso de color pardo oscuro) se mezcló

con 100 ml de metanol/agua (1:1) y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de eso, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se aisló por filtración con succión y se lavó con agua y metanol. El secado produjo 4,30 g de un sólido de color verde oscuro, que de acuerdo con el análisis por HPLC se componía en una medida del 94,7 % de área del compuesto (I-1), que corresponde a un rendimiento del 72,1 % del valor teórico.

5 Ejemplo 13

Se introdujo N-metilsuccinamida [5,24 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 47,6 g [400 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo (un aceite espeso de color pardo oscuro) se mezcló con 100 ml de metanol/agua (1:1) y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de eso, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se aisló por filtración con succión y se lavó con agua y metanol. El secado produjo 4,05 g de un sólido de color verde oscuro, que de acuerdo con el análisis por HPLC se componía en una medida del 97,8 % de área del compuesto (I-1), que corresponde a un rendimiento del 70,2 % del valor teórico.

Ejemplo comparativo 1

Una solución de 5,24 g [40 mmol] de N-metilsuccinamida en 50 ml de 1,4-dioxano se mezcló gota a gota a 15 °C con 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Se dejó la mezcla que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agitó en aproximadamente 400 g de hielo-agua. Se añadieron aproximadamente 100 ml de acetato de etilo, y el sólido de color verde precipitado se aisló por filtración con succión, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó. Esto proporcionó 1,00 g de un sólido con una pureza del 80,8 % de área, que corresponde a un rendimiento del 14,3 % del valor teórico. La fase orgánica del filtrado se retiró por separación y se lavó con agua. Como resultado, precipitó más cantidad de sólido en la interfaz de fases: 0,40 g, pureza del 99,1 % (7,2 % del valor teórico). El filtrado de la fase orgánica se concentró, y el residuo se agitó junto con metil terc-butil éter (MTBE). El sólido resultante se aisló por filtración con succión y se secó: 0,70 g, pureza del 51,0 % (6,3 % del valor teórico). Las fases acuosas recogidas se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 2 días; después de este tiempo, había precipitado más cantidad de sólido, y se aisló de forma análoga: 0,50 g, pureza del 99,1 % (8,8 % del valor teórico). Por lo tanto, en total, el rendimiento obtenido fue del 36,5 % del valor teórico del compuesto (I-1).

Ejemplo comparativo 2

Una solución de 5,24 g [40 mmol] de N-metilsuccinamida en 50 ml de 1,4-dioxano se mezcló gota a gota a 15 °C con 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se agitó en aproximadamente 400 g de hielo-agua y se dejó en reposo durante una noche, y el sólido de color verde precipitado se aisló por filtración con succión, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó. Esto proporcionó 3,75 g de un sólido con una pureza de sólo el 76,5 % de área (50,8 % del valor teórico).

Ejemplo 14

Se introdujo N-terc-butilsuccinamida [6,93 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite espeso de color pardo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Esto proporcionó 7,65 g de un residuo de color pardo, que de acuerdo con los análisis por HPLC y CL/EM contenía el 14,3 % de área del compuesto (IX-3) y el 9,7 % de área del compuesto (IX-4).

Compuesto (IX-3):

CL/EM (IEN pos.): m/z = 437 ([MH⁺], 2 x ³⁵Cl; 60 %), 454 ([MH⁺] + NH₃, 2 x ³⁵Cl, 100 %).

Compuesto (IX-4):

CL/EM (IEN pos.): m/z = 469 ([MH⁺], 2 x ³⁵Cl; 20 %), 486 ([MH⁺] + NH₃, 2 x ³⁵Cl, 100 %).

45 Ejemplo 15

Se introdujo N-terc-butilsuccinamida [6,93 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite espeso de color pardo resultante se recogió en 100 ml de EtOH/H₂O (1:1) y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de eso, el sistema se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración con succión, se lavó con agua y EtOH y se secó. Esto proporcionó 5,00 g de un sólido de color pardo, que de acuerdo con HPLC contenía el 99,6 % de área del compuesto (I-3).

Ejemplo 16

5 Se introdujo N-ciclohexilsuccinamida [8 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite espeso de color pardo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Esto proporcionó 10,8 g de un residuo de color pardo, que de acuerdo con los análisis por HPLC y CL/EM contenía el 19 % de área del compuesto (IX-5).

Compuesto (IX-5):

CL/EM (IEN pos.): m/z = 521 ([MH⁺], 2 x ³⁵Cl; 70 %), 538 ([MH⁺] + NH₃, 2 x ³⁵Cl, 100 %).

10 Ejemplo 17

15 Se introdujo N-ciclohexilsuccinamida [8 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite espeso de color pardo resultante se recogió en 100 ml de EtOH/H₂O (1:1) y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de eso, el sistema se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración con succión, se lavó con agua y EtOH y se secó. Esto proporcionó 2,86 g de un sólido de color pardo, que de acuerdo con el análisis por HPLC contenía el 92,1 % de área del compuesto (I-3).

Ejemplo 18

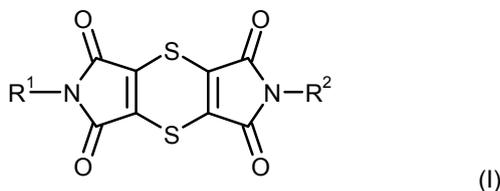
20 Se introdujo N-propilsuccinamida [6,37 g; 40 mmol] y, a 15 °C, se añadieron gota a gota 142,8 g [1200 mmol] de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite espeso de color pardo resultante se recogió en 100 ml de EtOH/H₂O (1:1) y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de eso, el sistema se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración con succión, se lavó con agua y EtOH y se secó. Esto proporcionó 2,15 g de un sólido de color verde, que de acuerdo con el análisis por HPLC contenía el 99,4 % de área del compuesto (I-4).

25 Información general:

Condiciones de HPLC: Zorbax Eclipse Plus C18 4,6 x 50 mm 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 para la preparación de ditiino-tetracarboximidias de fórmula general (I)

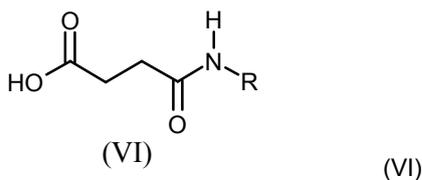


en la que

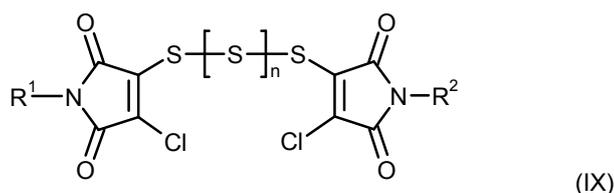
- 5 R^1 y R^2 son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, representan alquilo C_1-C_8 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, cicloalquilo C_3-C_7 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , arilo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

caracterizado porque

en una primera fase, se hacen reaccionar monoamidas succínicas de fórmula (VI)



- 15 en la que R representa R^1 o R^2
 con un exceso de cloruro de tionilo, dado el caso en presencia de un diluyente,
 después se retira el exceso de cloruro de tionilo y se convierte la mezcla del producto así obtenido en una segunda fase en un disolvente orgánico en las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I).
- 20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la primera etapa se usan entre 2 y 100 moles de cloruro de tionilo por mol de monoamida succínica de fórmula (VI).
3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la primera etapa se realiza sin diluyente.
- 25 4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado porque** en la segunda etapa se usa un disolvente orgánico que es, al menos parcialmente, miscible con agua.
5. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, **caracterizado porque** en la segunda etapa se usa como disolvente agua, dimetilsulfóxido, sulfolano, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, butanol terciario, 1-pentanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, etilenglicol monometil éter, hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, xilenos, mesitileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, éteres, tales como metil terc-butil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, pinacolona, ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, o mezclas de estos diluyentes.
- 30 6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, **caracterizado porque** la segunda etapa se realiza con calentamiento.
7. Procedimiento para la preparación de polisulfuros de fórmula (IX),



en la que

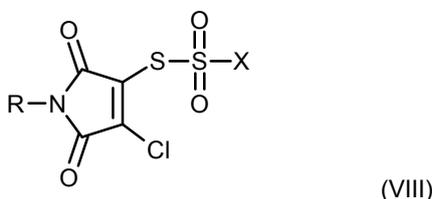
R^1 y R^2 son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_8 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, cicloalquilo C_3-C_7 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , arilo o aril-(alquilo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

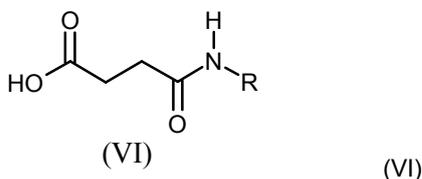
R^4 representa hidroxilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ,

n representa 0, 1 o 2,

y de derivados de ácido tiosulfónico de fórmula (VIII)



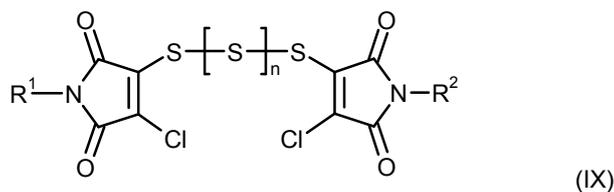
en la que R representa R^1 o R^2 y X representa cloro o hidroxilo, **caracterizado porque** en una primera fase se hacen reaccionar las monoamidas succínicas de fórmula (VI)



en la que R representa R^1 o R^2

con un exceso de cloruro de tionilo, dado el caso en presencia de un diluyente.

8. Polisulfuros de fórmula (IX),



en la que

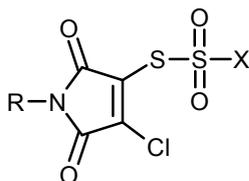
R^1 y R^2 son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, representan alquilo C_1-C_8 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, cicloalquilo C_3-C_7 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , arilo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

n representa 0, 1 o 2.

9. Derivados de ácido tiosulfónico de fórmula general (VIII)



(VIII)

en la que

- 5 R representa hidrógeno, representa alquilo C₁-C₈ que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, -OR³, -COR⁴, cicloalquilo C₃-C₇ que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, arilo o aril-(alquilo C₁-C₄), cada uno de los cuales está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -COR⁴ o sulfonilamino,
- 10 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ o representa arilo que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
 R⁴ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
 X representa cloro o hidroxilo.