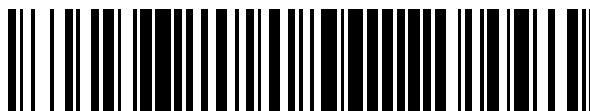


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 827**

51 Int. Cl.:

C07D 495/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2013 PCT/EP2013/055565**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO2013139736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2013 E 13713113 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2828268**

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

30 Prioridad:

23.03.2012 EP 12161009

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE y
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**HIMMLER, THOMAS;
GELLER, THOMAS;
RODEFELD, LARS;
FORD, MARK JAMES;
HÖMBERGER, GÜNTER y
HEINZ, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 827 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).

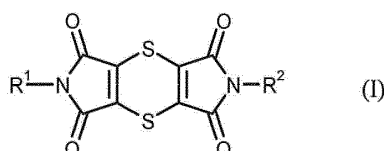
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidias

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidias mediante reacción de monoamidas de ácido succínico con cloruro de tionilo, realizándose al menos una etapa de procedimiento definida de manera continua.

Se conocen ya ditiino-tetracarboximidias como tales. Del mismo modo se conoce que estas ditiino-tetracarboximidias pueden usarse como antihelmínticos contra parásitos internos de animales, en particular nematodos y presentan acción insecticida (véase el documento US 3.364.229). Además se conoce que determinadas ditiino-tetracarboximidias tienen acción antibacteriana y presentan una cierta acción contra agentes patógenos de micosis en el ser humano (véase el Farmaco 2005, 60, 944-947). Además se conoce que pueden usarse ditiino-tetracarboximidias como pigmentos en fotorreceptores electrofotográficos o como colorantes en lacas y polímeros (véanse los documentos JP-A 10-251265, PL-B 143804). También se conoce su uso como fungicida (documento WO 2011/128263 A1).

Pueden prepararse ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I)



en la que

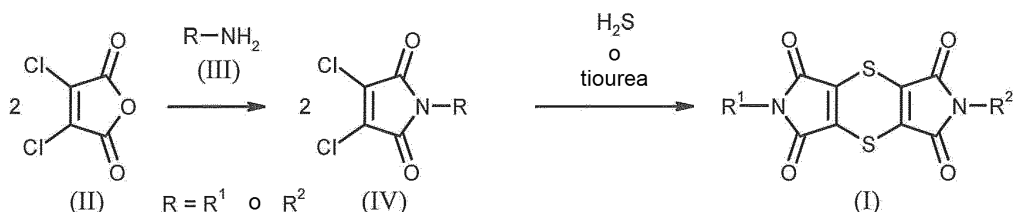
R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, representan alquilo C_1-C_8 eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, cicloalquilo C_3-C_7 eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , arilo o aril-(alquilo C_1-C_4) en cada caso eventualmente monosustituido o polisustituido 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 , alquil(C_1-C_4)-carbonilo o representa arilo eventualmente monosustituido o polisustituido 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 ,

de distintas maneras conocidas.

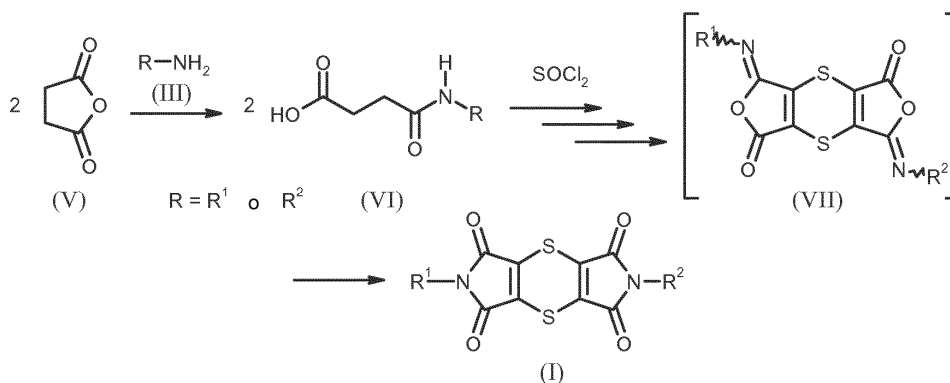
Por ejemplo, en un procedimiento (véase el documento US 3.364.229; Chem. Ber. 1967, 100, 1559-1570) en una primera etapa se hace reaccionar anhídrido dicloromaleico de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) eventualmente en presencia de un diluyente. A continuación se hacen reaccionar entonces las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



Este procedimiento tiene el inconveniente de que por ejemplo el manejo con el gas de ácido sulfhídrico altamente tóxico es técnicamente muy difícil y costoso. Con el uso de tiourea se obtienen aparte del producto objetivo productos secundarios indeseados, que pueden separarse solo con mucha dificultad y empeoran los rendimientos que pueden conseguirse (véase J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 901-906).

En otro procedimiento que se ha hecho conocido (véase Synthetic Communications 2006, 36, 3591-3597), en una primera etapa se hace reaccionar anhídrido succínico de fórmula (V) con una amina de fórmula (III) eventualmente en presencia de un diluyente. A continuación se hacen reaccionar las monoamidas de ácido succínico de fórmula (VI) así obtenidas durante 6 horas con un gran exceso de cloruro de tionilo en presencia de dioxano como diluyente a temperatura ambiente, obteniéndose en una sucesión de numerosas etapas de reacción finalmente las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I). Las ditiino-tetracarboximidias se aíslan de manera opcional directamente de la mezcla de reacción o tras el mezclado con agua mediante filtración. Dependiendo de las condiciones de reacción (diluyente) y el tipo de restos R pueden aislarse posiblemente las ditiino-diisoimidias de fórmula (VII), antes de que se

transformen éstas en las ditiino-tetracarboximidaz de fórmula (I). Este procedimiento de preparación de las ditiino-tetracarboximidaz de fórmula (I) puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



5 Son desventajosos en este procedimiento el largo tiempo de reacción así como el resultado de que o bien los rendimientos obtenidos no sobrepasan por regla general aproximadamente el 30-40 % de la teoría o sin embargo son insuficientes las purzas de los productos aislados. Además es desventajoso en un procesamiento acuoso de la mezcla de reacción que se inutilicen a este respecto grandes cantidades de cloruro de tionilo; los gases producidos (SO₂ y HCl) deben eliminarse. Igualmente es desventajoso el hecho de que de acuerdo con la experiencia no se obtenga el producto en una fracción. Más bien es frecuente así que tras un primer aislamiento de producto mediante filtración del filtrado, tras dejar en reposo durante más tiempo (por ejemplo durante la noche), precipita producto adicional que debe aislarse de nuevo mediante filtración. En ocasiones debe realizarse este proceso otra vez. Este modo de trabajo es muy complicado y exige mucho tiempo.

15 Además se sabe que se obtienen ditiino-tetracarboximidaz, disolviendo amidaz de ácido succínico N-sustituídas en 1,4-dioxano seco y mezclándose a continuación con cloruro de tionilo. A continuación se calienta la mezcla de reacción y la solución se concentra a vacío y se separa y se purifica a través de cromatografía en columna (véase J. Heterocycl. Chem. 2010, 47, 188-193).

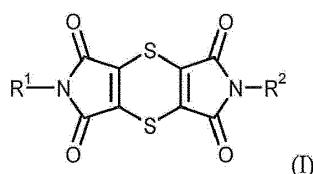
20 Además se conoce que se obtienen ditiino-tetracarboximidaz, mezclándose amidaz de ácido succínico N-sustituídas eventualmente en presencia de un diluyente inerte con cloruro de tionilo. A continuación se separa por destilación el cloruro de tionilo en exceso, se calienta la mezcla de reacción que queda en presencia de agua y eventualmente en presencia de un diluyente inerte (véase el documento WO 2011/128263).

Los procedimientos del estado de la técnica presentan sin embargo los siguientes inconvenientes:

- a) el bajo rendimiento espacio-tiempo,
- b) el gran exceso de cloruro de tionilo con respecto a las monoamidaz de ácido succínico, que causa un alto gasto técnico durante el procesamiento de la descarga de reacción y la recuperación del cloruro de tionilo que no ha reaccionado y con ello altos costes de inversión y energía,
- c) el flujo de gas de escape que se libera durante la reacción no discurre de manera uniforme y con ello se dificulta un procedimiento de preparación técnicamente sencillo y económico, que incluye eventualmente el nuevo procesamiento simultáneo del flujo de gas de escape para fines de reciclaje.

30 Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consistía en facilitar un procedimiento de preparación técnicamente sencillo y económico para ditiino-tetracarboximidaz de fórmula (I) en altos rendimientos y rendimientos espacio-tiempo y alta calidad.

Se encontró sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I),



en la que

35 R¹ y R² son iguales o distintos y representan hidrógeno, representan alquilo C₁-C₈ eventualmente monosustituído o polisustituído con halógeno, -OR³, -COR⁴, cicloalquilo C₃-C₇ eventualmente monosustituído o polisustituído con halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, arilo o aril-(alquilo C₁-C₄) en cada caso eventualmente

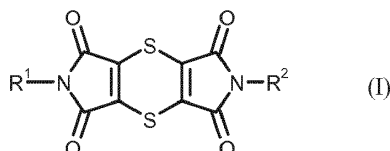
R³ monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -COR⁴ o sulfonilamino, representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-carbonilo o representa arilo eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
 R⁴ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

5 se obtienen tanto en alto rendimiento como también en alto rendimiento espacio-tiempo, cuando se conduce al menos una etapa de procedimiento definida de manera continua.

Anteriormente y a continuación significa el término "de manera continua" un modo de procedimiento, en el que se encuentran medios de reacción en un sistema de circulación, y se conducen por determinadas zonas de funcionamiento, en particular zonas de mezclado, zonas de reacción y zonas de permanencia. A este respecto se alimentan los productos de partida en unidades temporales definidas y se descargan los productos en unidades temporales definidas.

Anteriormente y a continuación significa el término "producto de partida" un compuesto químico que se procesa en una etapa de reacción posterior. Este término comprende tanto compuestos químicos que se introducen de nuevo en el proceso total como también aquéllos que se han generado en un proceso conectado previamente y se procesan.

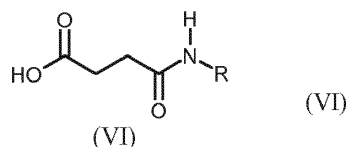
Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidaz de fórmula general (I)



en la que

20 R¹ y R² son iguales o distintos y representan hidrógeno, representan alquilo C₁-C₈ eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, -OR³, -COR⁴, cicloalquilo C₃-C₇ eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, arilo o aril-(alquilo C₁-C₄) en cada caso eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -COR⁴ o sulfonilamino,
 25 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-carbonilo o representa arilo eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
 R⁴ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

caracterizado porque en una primera etapa (1) se hacen reaccionar monoamidas de ácido succínico de fórmula (VI)



30 en la que R representa R¹ o R², con cloruro de tionilo para dar una mezcla de reacción, en una segunda etapa (2) se calienta la mezcla de reacción producida y a continuación se realiza la conversión de la mezcla de reacción en las ditiino-tetracarboximidaz en la tercera etapa (3), realizándose al menos la etapa (2) de manera continua.

Preferentemente asciende en el procedimiento de acuerdo con la invención la suma de cloruro de tionilo (z) a entre 2,5 y 20 mol por mol de monoamida de ácido succínico de fórmula (VI), definiéndose z por la relación

35
$$z = x + y$$

y

z representa la cantidad total de cloruro de tionilo (mol de cloruro de tionilo por mol de amida de ácido succínico de fórmula general (VI)) en las dos primeras etapas (1) y (2),

x representa la cantidad de cloruro de tionilo en la etapa (1) e

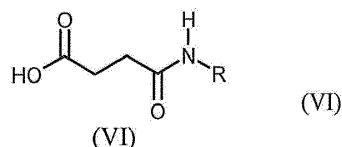
40 y representa la cantidad de cloruro de tionilo usada adicionalmente en la etapa (2).

En el procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra de manera especialmente preferente el valor de z entre 2,5 y 14 y de manera muy especialmente preferente entre 2,5 y 9.

Si la cantidad total de cloruro de tionilo (z) se añade dividida en la etapa (1) y (2) del procedimiento de acuerdo con la invención, se aplican las siguientes indicaciones:

El valor de x se encuentra entre 1 y 20, preferentemente entre 1 y 10, de manera especialmente preferente entre 1 y 5, aplicándose los valores mencionados anteriormente de z.

- 5 En la primera etapa (1) se hacen reaccionar las monoamidas de ácido succínico de fórmula general (VI)



en la que R representa R¹ o R²,
con cloruro de tionilo para dar una mezcla de reacción líquida.

En la segunda etapa (2) se calienta la mezcla de reacción producida, eventualmente con cloruro de tionilo adicional.

- 10 Tras la disminución del desarrollo de gases se realiza la conversión de la mezcla de reacción en las ditiino-tetracarboximidias en la tercera etapa (3) del procedimiento. En ésta se disuelve, eventualmente tras separación del exceso de cloruro de tionilo, el producto intermedio obtenido en un diluyente, se mezcla con agua y mediante calentamiento en esta mezcla se transforma en las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I).

- 15 De esta manera pueden obtenerse las ditiino-tetracarboximidias de fórmula (I) en un procedimiento técnicamente sencillo y económico, separándose el exceso de cloruro de tionilo y permitiendo el flujo de gas de escape constante un nuevo procesamiento técnicamente sencillo de los gases de escape.

Las monoamidas de ácido succínico usadas como sustancias de partida en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención están definidas generalmente por la fórmula (VI). R representa los significados de R¹ o R².

- 20 En una forma de realización (A-I) del compuesto de fórmula general (VI) son R¹ y R² iguales o distintos y representan hidrógeno, representan alquilo C₁-C₆ eventualmente monosustituido o polisustituido con flúor, cloro, bromo, -OR³, -COR⁴, cicloalquilo C₃-C₇ eventualmente monosustituido o polisustituido con cloro, metilo o trifluorometilo, representan fenilo o fenil-(alquilo C₁-C₄) en cada caso eventualmente monosustituido o polisustituido con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, -COR⁴, sulfonilamino.

- 25 En una forma de realización (A-I-1) del compuesto de fórmula general (VI) son R¹ y R² iguales o distintos y representan hidrógeno, representan alquilo C₁-C₄ eventualmente monosustituido o polisustituido con flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, carboxilo, cicloalquilo C₃-C₇ eventualmente monosustituido o polisustituido con cloro, metilo o trifluorometilo, representan fenilo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo o 2-metil-2-fenetilo en cada caso eventualmente de monosustituido a trisustituido con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, -COR⁴, sulfonilamino.

- 30 En una forma de realización (A-I-2) del compuesto de fórmula general (VI) son R¹ y R² iguales o distintos y representan hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo o ciclohexilo en cada caso eventualmente sustituido con cloro, metilo o trifluorometilo.

En una forma de realización (A-I-3) del compuesto de fórmula general (VI) representan R¹ y R² simultáneamente metilo.

- 35 Forma de realización (B-I): compuesto de fórmula general (VI) que corresponde a las formas de realización (A-I) o (A-I-1) o (A-I-2), en la que R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo o representa fenilo eventualmente monosustituido o polisustituido con flúor, cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o trifluorometilo.

Forma de realización (B-I-1): compuesto de fórmula general (VI) que corresponde a las formas de realización (A-I) o (A-I-1) o (A-I-2), en la que R³ representa hidrógeno, metilo, metilcarbonilo o representa fenilo.

- 40 Forma de realización (C-I): compuesto de fórmula general (VI) que corresponde a las formas de realización [(A-I) o (A-I-1) o (A-I-2)] y/o [(B-I) o B(B-I-1)], en la que R⁴ representa hidroxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

Forma de realización (C-I-1): compuesto de fórmula general (VI) que corresponde a las formas de realización [(A-I) o (A-I-1) o (A-I-2)] y/o [(B-I) o B(B-I-1)], en la que R⁴ representa hidroxilo o metoxi.

- 45 De manera especialmente preferente se usa metilamida de ácido succínico como sustancia de partida, de manera que se obtiene 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 terc-butilamida de ácido succínico como sustancia de partida, se obtiene el compuesto (1-2) 2,6-di-terc-butil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona como producto final.

Si se usa ciclohexilamida de ácido succínico como sustancia de partida, se obtiene 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 como producto final.

Si se usa propilamida de ácido succínico como sustancia de partida, se obtiene 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 como producto final.

- 5 La etapa (1) del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de manera continua o discontinua. Preferentemente se realiza la etapa (1) de manera continua.

La temperatura de reacción en la primera etapa (1) del procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse en amplios límites y se encuentra entre -20 °C y 50 °C, preferentemente a temperaturas de -5 °C a 30 °C; de manera especialmente preferente de -5 °C a 10 °C.

- 10 La etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de manera continua.

Para la realización continua de las etapas de procedimiento del procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados los diversos aparatos continuos, familiares para el experto. Ejemplos de aparatos accionados de manera continua de este tipo son:

- 15 a) recipientes agitadores accionados de manera continua, eventualmente conectados sucesivamente para dar una cascada de recipientes agitadores,
- b) reactor tubular,
- c) evaporador de película delgada,
- d) rectificador reactivo,
- e) microrreactor,
- 20 f) reactor de flujo cruzado,
- g) reactor de circulación o de bucle,

o combinaciones de distintos reactores continuos.

Se prefiere el uso de una cascada de recipientes agitadores, reactor tubular o evaporador de película delgada, se prefiere especialmente el uso de una cascada de recipientes agitadores.

- 25 La temperatura de reacción en la segunda etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse en amplios intervalos y se encuentra entre 0 °C y 150 °C, preferentemente a temperaturas de 20 °C a 120 °C; de manera especialmente preferente de 30 °C a 100 °C.

- 30 El tiempo de permanencia en la segunda etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra entre 1 minuto y 24 horas. Preferentemente se encuentra el tiempo de permanencia entre 15 minutos y 10 horas, de manera especialmente preferente entre 30 minutos y 6 horas.

- 35 La primera etapa (1) y la segunda etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse eventualmente en presencia de un diluyente a ser posible inerte en las condiciones de reacción. Como diluyentes de este tipo se mencionan 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 dietiléter, metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo. Se prefieren cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno o clorobenceno. Se prefiere realizar las dos etapas de procedimiento (1) y (2) sin diluyente.

- 40 El diluyente eventualmente existente se separa por destilación de manera preferente igualmente con presión reducida en la etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención.

La etapa (3) del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de manera continua o discontinua.

- 45 En la tercera etapa (3) del procedimiento de acuerdo con la invención se disuelve en un diluyente el producto intermedio obtenido, eventualmente tras separación del diluyente y/o exceso del cloruro de tionilo y mediante calentamiento en este disolvente, eventualmente con adición de agua, se transforma en las ditiino-tetracarboximidadas de fórmula (I). Preferentemente a este respecto se agita la mezcla de reacción.

En la tercera etapa (3) del procedimiento de acuerdo con la invención se usa un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes. Estos disolventes son miscibles preferentemente al menos parcialmente con agua. En caso de disolventes poco o no miscibles con agua puede conseguirse la miscibilidad mediante solubilizadores seleccionados (por ejemplo catalizador de transferencia de fases).

5 Como diluyente para la tercera etapa (3) del procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados en particular agua, dimetilsulfóxido, sulfolano, alcoholes tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, 1-pentanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, xilenos, mesitileno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenzono, 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-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, cetonas tales como acetona, metil-etilcetona, metil-isobutilcetona, pinacolona, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o mezclas de estos diluyentes.

10 Se prefieren agua, tolueno, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, 1-pentanol, ciclohexanol, etilenglicol, acetato de metilo, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetona, metil-etilcetona, metil-isobutilcetona, ácido acético o mezclas de estos diluyentes.

Se prefieren especialmente mezclas de agua y tolueno, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, 1-pentanol, acetato de metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetona o ácido acético.

20 La proporción de mezcla de agua con respecto al disolvente orgánico puede variarse a este respecto en amplios límites de por ejemplo 9 con respecto a 1 a 1 con respecto a 9.

La temperatura de reacción en la tercera etapa (3) del procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse en amplios intervalos y se encuentra entre 0 °C y 180 °C, preferentemente a temperaturas de 40 °C a 140 °C, de manera especialmente preferente de 40 °C a 120 °C.

25 El tiempo de reacción en la tercera etapa (3) del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra entre 1 minuto y 24 horas, preferentemente de 15 minutos a 12 horas, de manera especialmente preferente de 1 a 6 horas.

El procedimiento de acuerdo con la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, sin limitarse a éstos.

Ejemplo 1

Uso de un evaporador de capa delgada en la segunda etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención

30 Una mezcla de reacción de 10 g [74,5 mmol] de metilamida de ácido succínico en 74,7 g [596,6 mmol] de cloruro de tionilo (contenido: 95 %) se añade en el intervalo de 2 horas a un evaporador de capa delgada (diámetro: 6 cm, longitud: 30 cm, velocidad de la escobilla: 350 rpm) calentado hasta la temperatura de camisa de 90 °C. Se observa un flujo de gas de escape constante. Se obtiene en el recipiente de fondo 20 g de un aceite marrón y en el recipiente de destilado 39,7 g de cloruro de tionilo (que corresponde al 89,4 % del exceso). El aceite marrón se calienta junto con 20 ml de tolueno y 0,15 g de Aliquat 336 durante 4 horas a reflujo. Tras enfriamiento se separa por filtración con succión el sólido, se lava con agua y etanol y se seca. Se obtienen 5,8 g del compuesto I (R = Me).

Ejemplo 2

Uso de una columna de cuerpos llenadores en la segunda etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención

40 Una mezcla de reacción de 150 g [1,14 mol] de metilamida de ácido succínico en 243 g [2,02 mmol] de cloruro de tionilo (contenido: 99 %) se dosifica en la cabeza de una columna de cuerpos llenadores (cuerpos llenadores = anillos Raschig: 10 mm de longitud, 8 mm de anchura, 1 mm de grosor de pared; longitud de la columna: aproximadamente 110 cm, diámetro interno: aproximadamente 5 cm) calentada hasta la temperatura de camisa de 77 °C, con refrigerador de reflujo incorporado en 285 min. En contracorriente se realiza una destilación de 412 g de cloruro de tionilo (contenido: 99 %), que se regula en temperatura en un recipiente de fondo en la base de la columna hasta temperatura ambiente. La temperatura de cabeza se mantiene en el intervalo de temperatura de aproximadamente 50 - 60 °C. Se observa un flujo de gas de escape constante. Tras finalizar la dosificación se enfría. Se obtiene en el recipiente de fondo una mezcla de reacción negra, que se concentra en un rotavapor a aproximadamente 4 kPa y 60 °C. El material concentrado se calienta junto con 190 g de tolueno y 9 g de Aliquat 336 durante 4 horas a reflujo. Tras enfriar se separa por filtración con succión el sólido, se lava con agua y etanol y se seca. Se obtienen 99 g del compuesto I (R = Me).

Ejemplo 3Uso de una cascada de recipientes agitadores en la segunda etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención

5 Dos recipientes agitadores de vidrio se conectan entre sí a través de un tubo flexible, de modo que a partir de un volumen de llenado de 600 ml en el primer recipiente se realiza automáticamente el desbordamiento de la mezcla de reacción en el segundo recipiente. El segundo recipiente puede vaciarse de manera continua y controlada a través de una salida en la base en un recipiente receptor.

10 Para la conducción de la reacción continua de la etapa 2 se prepara por separado en primer lugar la etapa 1, llevándose a reacción en 3 mezclas de reacción en cada caso 200 g de metilamida de ácido succínico (1,52 mol) con 322 g de cloruro de tionilo (contenido: 100 %, 2,71 mol) a de -10 °C a -5 °C. Tras realizar la reacción se lleva la mezcla de reacción líquida hasta temperatura ambiente.

15 Para arrancar la cascada de reacción se alimenta el primer recipiente con 544 g de cloruro de tionilo (4,57 mol) y se regula la temperatura hasta 70 °C. A esto se dosifica en el intervalo de 5 h una mezcla de reacción de la etapa 1 (véase anteriormente), hasta que se finaliza el desarrollo de gases. El volumen total en el recipiente 1 alcanza a este respecto el desbordamiento.

20 A continuación se mezclan las otras dos mezclas de reacción de la etapa 1 en cada caso con 544 g de cloruro de tionilo (contenido: 100 %, 4,57 mol) y se dosifican en el intervalo de 7,5 h en el recipiente 1. A este respecto discurre la mezcla de reacción de manera continua hacia el segundo recipiente. Tan pronto como se haya alcanzado en el segundo recipiente una retención, *hold-up*, de 100 ml, se descarga de este recipiente continuamente en un recipiente receptor. La temperatura interna en el reactor 1 asciende a 65-70 °C, aquélla en el reactor 2 asciende a 80-83 °C. El tiempo de permanencia en el reactor 1 asciende en promedio a 3 h, en el reactor 2 en promedio a 0,5 h. Simultáneamente se conducen todos los gases de escape de los dos reactores conjuntamente a través de un gasómetro. Las cantidades de gas producidas se producen tras un periodo de iniciación breve de manera muy uniforme (véase la figura 1).

25 En la figura 1 está representada la cantidad total de los gases de escape en l (eje y) frente a la cantidad dosificada de la mezcla de reacción en ml (eje x).

30 El material que fluye fuera del reactor 2 se concentra y se alimenta a la tercera etapa (3) para la conversión final para dar el compuesto I. A modo de ejemplo se dispuso la fracción de 218 a 311 g del producto que fluye fuera del recipiente 2 de la etapa 2 en 114 g de tolueno y se mezcla con 13,1 g de Aliquat 336. A 55-60 °C se dejó añadir gota a gota lentamente 91 g de agua. A continuación se dejó agitar durante 4 h a 80 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se separó por filtración con succión el producto sólido en un embudo Büchner y se lavó con 200 ml de agua y a continuación con varias porciones de etanol y se secó. Se obtuvieron 62,4 g de sólido verde oscuro. 68 % de la teoría.

35 Tras concluir el ensayo se obtuvieron de todas las fracciones de producto tras el procesamiento en total 465,7 g de compuesto I (71 % de la teoría).

Ejemplo de comparación 1

40 Se disponen 5,24 g [40 mmol] de metilamida de ácido succínico y se añaden gota a gota a 15 °C 47,6 g [400 mmol] de cloruro de tionilo. Se calienta entonces hasta 80 °C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Se produce un desarrollo de gases que se vuelve más intenso, que se reduce de nuevo tras algún tiempo. La mezcla de reacción se concentra en un rotavapor. El residuo (aceite espeso marrón oscuro) se mezcla con 100 ml de metanol/agua (1:1) y se calienta durante 4 horas hasta 60 °C. Después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se lava con agua y metanol. Tras el secado se obtienen como resultado 4,05 g de sólido verde oscuro, que está constituido de acuerdo con el análisis de HPLC en el 97,8 % en superficie por el compuesto (I-1), lo que corresponde a un rendimiento del 70 % de la teoría.

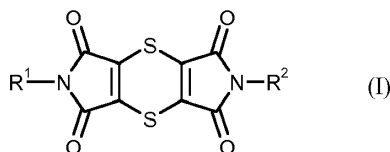
Ejemplo de comparación 2

50 Se disponen a 10 °C 243,1 g [2,02 mmol] de cloruro de tionilo (contenido: 99 %) y se añaden en porciones 150 g [1,14 mol] de metilamida de ácido succínico. Tras realizar la conversión se dosifica la mezcla de reacción líquida enfriada en un reactor, en el que se dispusieron 412 g de cloruro de tionilo (contenido: 99 %; 3,42 mol) a 65 - 70 °C. Durante la dosificación se mantiene la temperatura en el intervalo de 65 - 70 °C. Se produce un desarrollo de gases que se vuelve más intenso, que se reduce de nuevo tras algún tiempo. La mezcla de reacción se concentra en un rotavapor. El residuo (aceite espeso marrón oscuro) se mezcla con 190 g de tolueno, 161 g de agua y 9,2 g de Aliquat 336 y se calienta durante aproximadamente 6 horas hasta 75 - 80 °C. Después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se lava con agua y etanol. Tras el secado se obtienen como resultado 118 g de sólido verde oscuro, que está constituido de acuerdo con el análisis de

HPLC en el 98,2 % en peso por el compuesto (I-1), lo que corresponde a un rendimiento del 72 % de la teoría.

REIVINDICACIONES

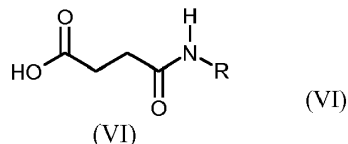
1. Procedimiento para la preparación de ditiino-tetracarboximidaz de fórmula general (I)



en la que

- 5 R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, representan alquilo C_1-C_8 dado el caso monosustituido o polisustituido con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, representan cicloalquilo C_3-C_7 dado el caso monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , representan arilo o aril-(alquilo C_1-C_4) en cada caso dado el caso monosustituido o polisustituido 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 , alquil(C_1-C_4)-carbonilo o representa arilo dado el caso monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ,
 R^4 representa hidróxi, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ,

caracterizado porque se hacen reaccionar monoamidas de ácido succínico de fórmula (VI)



- 15 en la que R representa R^1 o R^2 ,
 con cloruro de tionilo para dar una mezcla de reacción, en una segunda etapa (2) se calienta la mezcla de reacción producida y a continuación se realiza la conversión de la mezcla de reacción en las ditiino-tetracarboximidaz en la tercera etapa (3), realizándose al menos la etapa (2) de manera continua.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cantidad total de cloruro de tionilo (z) asciende a entre 2,5 y 20 moles por mol de monoamida de ácido succínico de fórmula (VI), definiéndose z por la relación

$$z = x + y$$

y

- 25 z representa la cantidad total de cloruro de tionilo (moles de cloruro de tionilo por mol de amida de ácido succínico de fórmula general (VI)) en las dos primeras etapas (1) y (2),
 x representa la cantidad de cloruro de tionilo en la etapa (1) e
 y representa la cantidad de cloruro de tionilo usada adicionalmente en la etapa (2).

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** el valor z asciende a entre 2,5 y 14 moles por mol de monoamida de ácido succínico de fórmula (VI).

30 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** el valor z asciende a entre 2,5 y 9 moles por mol de monoamida de ácido succínico de fórmula (VI).

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** la cantidad de cloruro de tionilo x en la etapa (1) asciende a entre 1 y 20 moles por mol de monoamida de ácido succínico de fórmula (VI).

35 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** tras la disminución del desarrollo de gases en la etapa (2) se realiza la conversión de la mezcla de reacción en las ditiino-tetracarboximidaz en la tercera etapa (3) del procedimiento.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** el producto intermedio obtenido se disuelve en un diluyente, se mezcla con agua y mediante calentamiento en esta mezcla se transforma en las ditiino-tetracarboximidaz de fórmula (I).

40 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se realiza la etapa (1) de manera continua.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa (3) se usa un disolvente orgánico que puede mezclarse al menos parcialmente con agua.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa (3) se usan como disolventes agua, dimetilsulfóxido, sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, 1-pentanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, 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-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, cetonas tales como acetona, metil-etilcetona, metil-isobutilcetona, pinacolona, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o mezclas de estos diluyentes.
- 5
- 10 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se realiza la etapa (3) a una temperatura de reacción de entre 40 °C y 120 °C.

Figura 1

