



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 760**

51 Int. Cl.:
C07C 315/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06746036 .0**

96 Fecha de presentación : **27.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1877370**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Método de síntesis de derivados de hidrazona.**

30 Prioridad: **28.04.2005 JP 2005-133148**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2009

73 Titular/es: **Shiratori Pharmaceutical Co., Ltd.**
6-11-24, Tsudanuma
Narashino-shi, Chiba 275-0016, JP
Asubio Pharma Co., Ltd.

72 Inventor/es: **Yoshino, Hiroshi;**
Kobayashi, Kentaro y
Shiro, Yuichi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 321 760 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

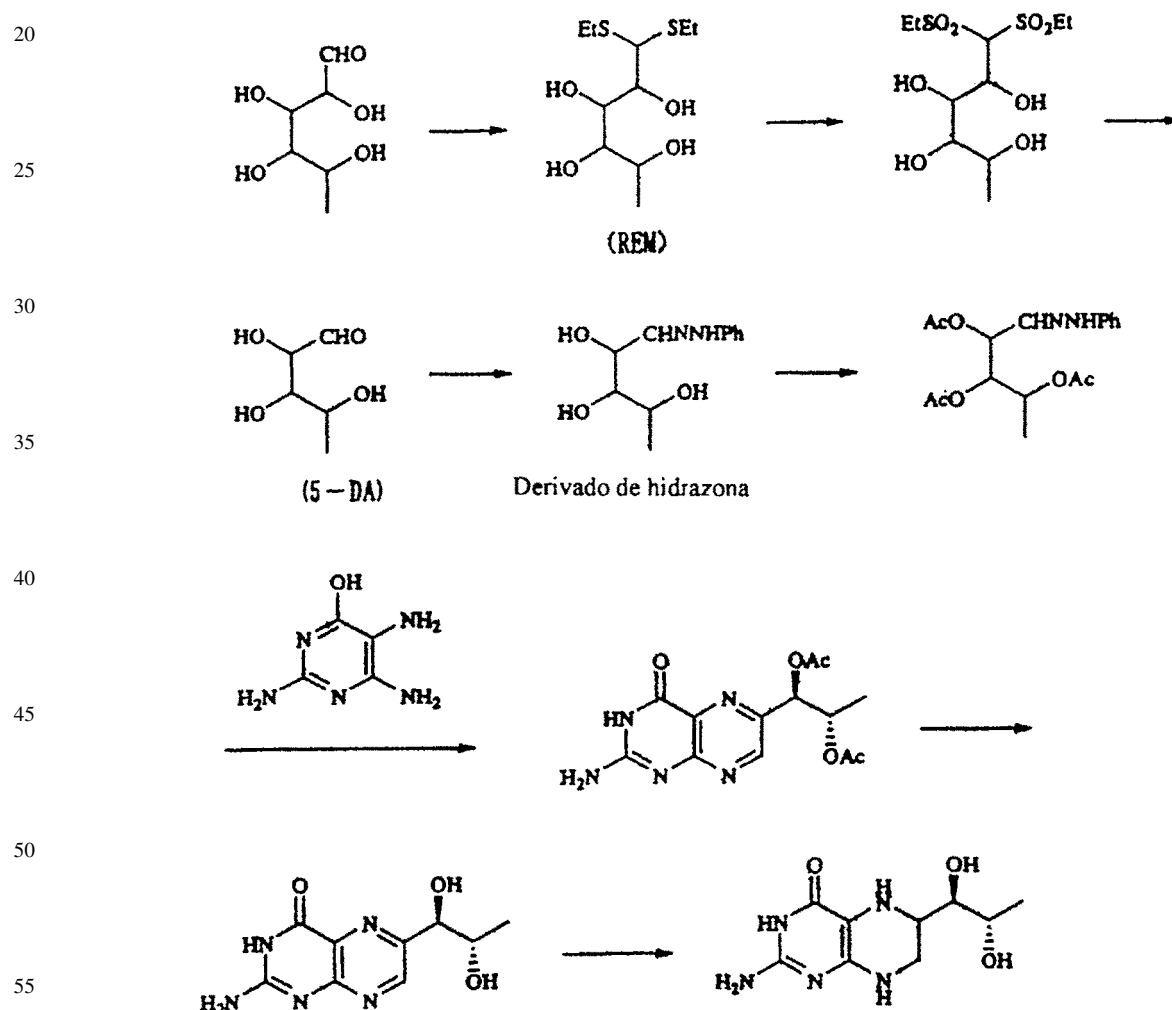
Método de síntesis de derivados de hidrazona.

5 **Campo industrial**

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un derivado de hidrazona que es uno de los intermediarios importantes para la manufactura de hidrocloreto de sapropterina y medicamentos similares.

10 **Antecedentes de la invención**

El hidrocloreto de sapropterina (dihidrocloreto de L-tetrahidrobiopterina) es muy utilizado como agente terapéutico para hiperfenilalaninemia atípica. El hidrocloreto de sapropterina se produce obteniendo primero un derivado de hidrazona de L-ramnosa a través de dietil mercaptal de L-ramnosa (REM) y 5-desoxi-L-arabinosa (5-DA), acetilando luego el derivado de hidrazona resultante y haciendo reaccionar el derivado de hidrazona acetilado con 6-hidroxi-2,4,5-triaminopirimidina, eliminando grupos acetilo del mismo, y sometiendo subsiguientemente el producto así desacetilado a reducción asimétrica (referencia: bibliografía de patentes 1 y bibliografía no de patentes 1).



60 Como se ha señalado antes, el derivado de hidrazona es un intermediario importante en procesos de producción de hidrocloreto de sapropterina. Sin embargo, este método se ha visto desventajosamente afectado por las dificultades de las etapas del procedimiento de producción que llevan del dietil mercaptal de L-ramnosa (REM) a la 5-DA anterior en el procedimiento de producción de derivado de hidrazona que son de muy bajo rendimiento de reacción, tienen una reproducibilidad muy baja junto con un tiempo de reacción largo y un post-procesado complicado.

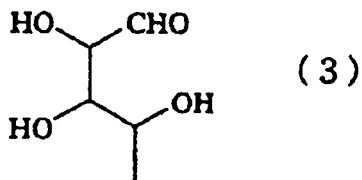
65 [Biografía de Patentes 1] Solicitud de Patente japonesa sin examinar publicada JP A S59-186986.

[Biografía no de Patentes 1] *Helv. Chim. Acta* 68(6)1639-1643 (1985).

ES 2 321 760 T3

con un monopersulfato para producir un compuesto de 1,1-bis-alquil-sulfonilo representado por la general (2) anterior.

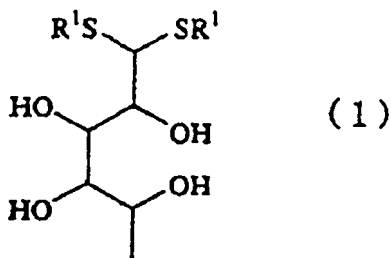
La presente invención proporciona también un procedimiento para producir un compuesto aldehído representado por la fórmula general (3)



10

15 que comprende

reacción de compuesto 1,1-bis-alquilsulfonilo representado por la fórmula general (1)



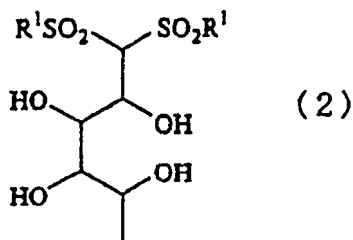
20

25

30

(donde R¹ representa un grupo alquilo)

con un monopersulfato para producir un compuesto 1,1-bis-alquilsulfonilo representado por la fórmula general (2)



40

45

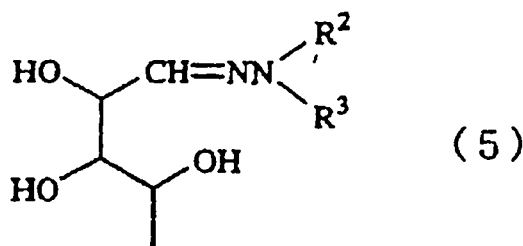
(donde R¹ es igual a como se ha definido antes)

50

y reacción del compuesto 1,1-bis-alquilsulfonilo resultante (2) con amoníaco.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir derivado de hidrazona representado por la fórmula general (5)

55



60

65

(donde R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representa cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo)

ES 2 321 760 T3

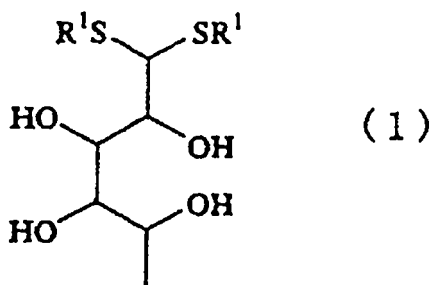
que comprende:

reacción de un compuesto de 1,1-alquilsulfanilo representado por la fórmula general (1)

5

10

15



(donde R¹ representa un grupo alquilo):

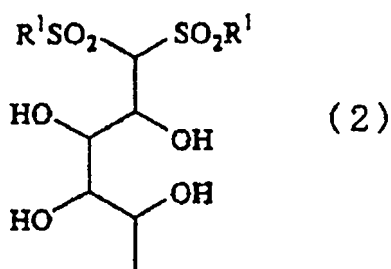
20

con un monopersulfato para producir un compuesto de 1,1-bis-alquilsulfonilo representado por la fórmula general (2)

25

30

35



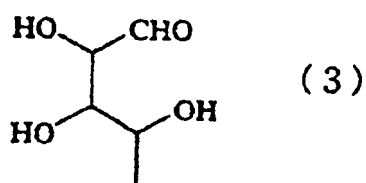
(donde R¹ es tal como se ha definido antes)

40

y reacción del compuesto de 1,1-bis-alquilsulfonilo resultante con amonio para producir un compuesto aldehído representado por la fórmula (3):

45

50

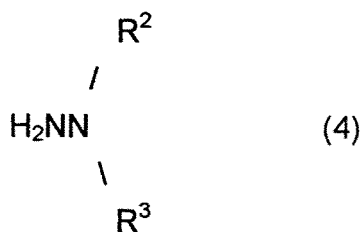


y reacción del compuesto aldehído resultante (3) con un compuesto hidrazina representada por la fórmula general (4):

55

60

65



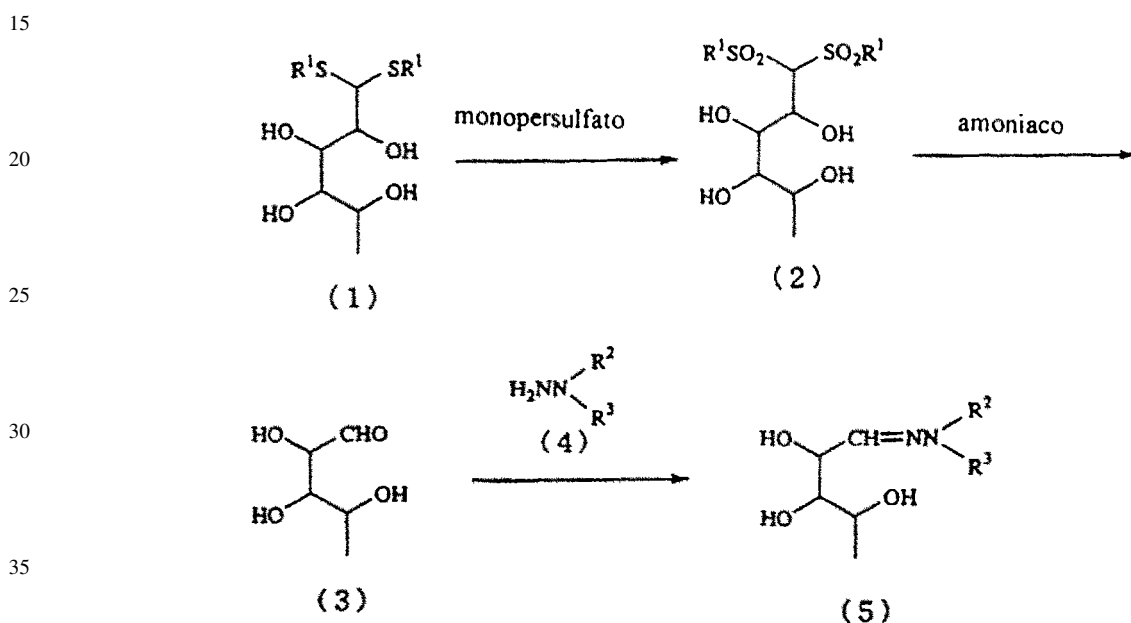
(donde R² y R³ son tales como se han definido antes)

Efectos ventajosos de la invención

Según el método de la presente invención, la reacción de oxidación de los tioéteres procede rápidamente para completarse en un corto período de tiempo y con un alto rendimiento, pudiéndose llevar a cabo fácilmente el control de reacción debido a que substancialmente no aparece ninguna reacción secundaria, conduciendo las tres etapas del procedimiento al derivado de hidrazona de la forma substancialmente cuantitativa esperada. Además, dado que todas las reacciones de los tioéteres al derivado de hidrazona no sufren reacciones secundarias, las tres etapas del procedimiento pueden llevarse a cabo en una sola operación.

El mejor modo de llevar a cabo la invención

El método de la presente invención se puede representar por la siguiente fórmula de reacción



40 (donde R¹, R² y R³ son iguales a como se han definido antes).

45 El compuesto de 1,1-bis-alquilsulfanilo (1), que es el material de partida para la presente invención, se puede producir, por ejemplo, por adición de 2 equivalentes molares de etanotiol a L-ramnosa en una solución acuosa de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo de manera que reaccione el etanotiol con la L-ramnosa a lo largo de un período de tiempo de 20 horas siguiendo el enfriamiento con hielo, filtrando después la solución resultante para separar los cristales depositados de lo anterior, lavando los cristales resultantes con agua con hielo y n-hexano y secando los cristales lavados. Aquí, el grupo alquilo representado por R¹ incluye grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, etc., y los ejemplos preferidos de R¹ incluyen grupos alquilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono y preferiblemente en particular grupo etilo.

55 El compuesto (2) se produce por reacción del compuesto (1) con un monopersulfato. Como monopersulfato, se pueden utilizar monopersulfatos de metal alcalino, que incluyen monopersulfato de potasio (KHSO₅), monopersulfato de sodio (NaHSO₅), etc. El monopersulfato puede estar en la forma de una mezcla tal como una que tiene la formulación de 2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄, formulación comercialmente disponible bajo el nombre comercial de "OXONE" de DuPont. Cuando se utiliza OXONE[®] como monopersulfato, el OXONE[®] (igual a 2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) se pueden añadir preferiblemente 2 a 3,5 equivalentes molares al compuesto (1), más preferiblemente 2 a 3 equivalentes molares y preferiblemente en particular 2,2-2,4 equivalentes molares.

60 Como disolvente de reacción para la presente invención, es preferible utilizar agua o alcoholes inferiores y se prefiere sobre todo utilizar agua. Aquí, tales alcoholes inferiores preferibles incluyen los alcoholes que tienen 1 a 5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, isopropanol, etc. El disolvente de reacción se puede utilizar en una cantidad preferiblemente de 10 a 30 veces, y preferiblemente en particular 10 a 20 veces el volumen del compuesto (1). Además, la temperatura de reacción puede variar preferiblemente de 5°C a 20°C y, más preferiblemente de 5°C a 15°C y preferiblemente en particular 5°C a 10°Cm con el fin de evitar cualquier reacción secundaria. Asimismo, el tiempo de reacción puede ser preferiblemente de 1 a 10 horas, más preferiblemente de 1 a 5 horas y preferiblemente en particular de 2 a 5 horas con el fin de evitar una reacción secundaria, y que tenga lugar por completo la reacción.

ES 2 321 760 T3

El compuesto (3) se produce por reacción del compuesto (2) en la solución resultante anterior con amoníaco.. Esta reacción se puede llevar a cabo como un proceso continuo de la etapa precedente que produce el compuesto (2) partiendo del compuesto (1).

- 5 Aquí el amoníaco se puede proporcionar en la forma de agua con amoníaco al 14 a 28%. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a pH 8 o por encima, preferiblemente a pH 8 a pH 10 y preferiblemente en particular a pH 9 a pH 10. Se prefiere también que la reacción se lleve a cabo a 5°C a 35°C a lo largo de un período de tiempo de 1 a 50 horas y en particular a lo largo de 10 a 40 horas.
- 10 Al completar la reacción, el compuesto (3) se puede obtener fácilmente con alta pureza simplemente por reacción con acetato de etilo, tolueno, cloroformo o un disolvente orgánico similar.

El compuesto (5) (derivado de hidrazona) se produce por reacción del compuesto (3) con el compuesto (4).

- 15 Los grupos alquilo representados por R² y R³ en la anterior fórmula (4) puede incluir grupos alquilo inferior lineales o ramificados que tienen 1 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, grupo metilo y grupo etilo, de los cuales el grupo metilo es el preferido. Los grupos arilo representados por R² y R³ pueden incluir los grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tales como, por ejemplo, grupo fenilo y grupo naftilo, entre los cuales el grupo fenilo es el preferido. Se prefiere en particular el átomo de hidrógeno o el grupo fenilo para los grupos de átomos representados por R² y R³. Los compuestos de hidrazina (4) utilizados en esta etapa del proceso pueden incluir, por ejemplo, hidrazina, 1,1-dimetildiazina y fenilhidrazina, entre los que la fenilhidrazina es la preferida en particular.

- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como agua, alcohol, etc., entre los cuales, el agua es preferida en particular. El compuesto hidrazina (4) se puede añadir preferiblemente en 1 a 1,5 equivalentes molares al compuesto (3) y preferiblemente en particular 1 a 1,1 equivalentes molares. La reacción de esta etapa se puede llevar a cabo en medio ácido preferiblemente a un pH de aproximadamente 4,0 a pH 6,5. Entre los ácidos añadidos a la solución de reacción en esta etapa se pueden incluir ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

- 30 Se prefiere que la reacción se lleve a cabo a aproximadamente 0°C a 50°C a lo largo de un período de tiempo de 1 a 20 horas. Al completarse la reacción, el compuesto (5) se puede obtener fácilmente con alta pureza por extracción de la capa acuosa de la solución de reacción con un disolvente orgánico.

- 35 Según el método de la presente invención, todas las etapas del procedimiento de producción del compuesto (5) partiendo del compuesto (1) se pueden llevar a cabo en un solo disolvente, en particular en una solución acuosa. Además, en todas las etapas del procedimiento, especialmente en la reacción de oxidación, solo se requiere un breve tiempo de reacción y no hay necesidad de etapas de post-procesado, proporcionando así características ventajosas al método desde el punto de vista industrial. La presente invención proporciona un método de producción industrialmente ventajoso en el que las etapas del procedimiento que producen el compuesto (5) partiendo del compuesto (1) están sustancialmente libres de efectos secundarios por lo que pueden evitarse operaciones en columnas u operaciones de concentración utilizadas en la técnica anterior.

- 45 Los derivados de hidrazona resultantes (5) antes producidos se pueden utilizar para los procedimientos de producción de hidrocloreto de sapropterina conocidos en la técnica tal como aquí se han descrito previamente.

Ejemplos

- 50 De aquí en adelante, se describirá la presente invención con más detalle con referencia a ejemplos de la misma, pero la presente invención no queda limitada en manera alguna a tales ejemplos específicos.

Ejemplo 1

- 55 1. Se introdujeron 1,1-bis-etilsulfanilhexano-2,3,4,5-tetraol (REM) (200,00 g, 0,7396 moles) y agua (3.000 ml) en un matraz de reacción de 4 bocas de 5.000 ml para formar una suspensión y después se enfrió hasta una temperatura externa de 5°C. A la solución de reacción se añadieron OXONE®, producido por DuPont, 1.046 g, 1,701 moles) manteniéndose mientras la temperatura a 20°C o por debajo. Después de la introducción del OXONE®, la mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas y se determinó el punto final de reacción utilizando cromatografía en capa fina (TLC)
- 60 (compuesto (1) R_f=0,7, compuesto (2): R_f=0,45, condiciones de la TLC: placa: gel de sílice para cromatografía en capa fina, volumen de la mancha 2 µl, disolvente de revelado: cloroformo/metanol/ácido acético (10:2:1), longitud de revelado 5 -10 cm, reactivo coloreante: una mezcla (1:1) de solución acuosa al 1% de sulfato de cerio (IV)/ácido sulfúrico al 10%.

- 65 Procedimiento de operación: la placa de TLC que ha sido sometida al revelado en las condiciones antes descritas se roció uniformemente con el reactivo coloreante y se calentó. Se añadió, gota a gota, agua con amoníaco al 28% a la solución de reacción suspendida mientras se mantuvo la temperatura interna del matraz a 25°C, o por debajo, para ajustar la solución de reacción a pH 9 - pH 10. Después de agitar la solución de reacción suspendida a una temperatura

ES 2 321 760 T3

externa de 10°C durante un período de tiempo de 15,5 horas desde la terminación del goteo de agua con amoníaco, se determinó el punto final de reacción por TLC (bajo las mismas condiciones que antes; compuesto (3): RF=0,3). Después de filtrar la solución de reacción, el residuo de la filtración se lavo con amasado sucesivamente con acetato de etilo (1000 ml) y luego con agua (200 ml), y el residuo se comprueba por TLC (bajo las mismas condiciones que antes) para ver si el producto objetivo (2,3,4-trihidroxipental) permanece allí. Después de separar el filtrado y lavar la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (1000 ml) se mezcló la capa orgánica con lo anterior, se le añadió agua (200 ml) y se sometió la mezcla resultante a extracción de nuevo. Se mezcló entonces la capa acuosa con lo anterior para obtener una solución acuosa (4, 485 g) que contiene 2,3,4-trihidroxipental (5-DA).

2. La solución acuosa (897 g) preparada en las etapas del proceso precedente que contiene 5-DA se introdujo en el matraz de 4 bocas de 2.000 ml de capacidad y la solución de reacción resultante se enfrió hasta una temperatura externa de 10°C en corriente de argón. Se añadió ácido acético (4,20 g) a la solución de reacción para ajustarla a pH 5 - pH 6 y, subsiguientemente, se añadió fenilhidrazina (16,00 g, 0,148 moles) a lo anterior. Después de agitar la solución de reacción a una temperatura externa del matraz de 10°C durante 1 hora, se determinó el punto final de reacción por TLC (en las mismas condiciones de la TLC que las del Ejemplo 1 anterior; compuesto (5): Rf=0,56. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (4,05 g) a la solución de reacción de manera que el valor del pH de la solución de reacción suspendida de color naranja viniera a ser de alrededor de 7, y se añadieron entonces acetato de etilo (200 ml) y cloruro de sodio (225 g). Después de separar la solución de reacción, se añadió acetato de etilo (200 ml) a la capa acuosa y la solución de reacción resultante se sometió de nuevo a extracción. Se mezcló entonces la capa orgánica con lo anterior y se le añadió sulfato de sodio anhidro (40 g), y la mezcla resultante se deshidrató y filtró para obtener una solución de acetato de etilo (500 ml) que contenía el derivado de fenilhidrazona (5).

El análisis cuantitativo de la solución de acetato de etilo y la capa acuosa separada para el derivado de fenilhidrazona resultante allí contenido dio por resultado un rendimiento del 102,4% en la solución de acetato de etilo y un rendimiento de 0,58% en la capa acuosa, respectivamente, basado en el contenido de derivado de fenilhidrazona.

Condiciones de la HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento):

Columna: Inertsil ODS-2, 4,6 mm x 250 mm, temperatura de la columna: 40°C, fase móvil: KH₂PO₄ 10 mM (pH 3 - pH 3,3)/acetonitrilo 7:3; velocidad de flujo; 1,0 ml/minuto; longitud de onda de la medida 247 nm; tiempo del análisis: 30 minutos; patrón interno: nitrobenzeno.

Procedimiento de operación: se tomó 1 ml de solución de reacción y se le añadió metanol hasta alcanzar la línea marcada de 20 ml. Se inyectaron 5 µl de la solución resultante en la columna para análisis.

Ejemplo 2

Se suspendió 1 g de REM en 15 ml de agua y se agitó a una temperatura externa de 5°C y después se le añadió de 2,1 a 2,4 equivalentes molares de OXONE® y se hizo seguimiento de la reacción resultante utilizando cromatografía TLC (bajo las mismas condiciones de TLC que en el Ejemplo 1 anterior). Como resultado de ello, la reacción de oxidación se completó en 2 a 5 horas. Esta reacción no sufrió generación de manchas de productos de reacción secundaria como se había observado en los Ejemplos comparativos 1 a 3, que se describen aquí después, en los que se utilizan otros perácidos.

Ejemplo 3

Se suspendió 1 g de REM en 15 ml de agua y se añadieron 2,3 equivalentes molares de OXONE® a la suspensión con la temperatura de reacción fijada en 5°C a 10°C y se hizo seguimiento de la reacción resultante se utilizando TLC (bajo las mismas condiciones que en el ejemplo 1 anterior). Como resultado, se encontró que la reacción de oxidación resultante se había completado a 5°C a 10°C en 2 a 5 horas sin sufrir ninguna reacción secundaria.

Ejemplo 4

Se disolvieron 100 g de REM en 1,5 litros de metanol y se añadieron 3 equivalentes molares de OXONE® a la solución a una temperatura externa de 20°C, y se hizo el seguimiento de la reacción resultante utilizando TLC (bajo las mismas condiciones de TLC que en el ejemplo 1 anterior). Dieciséis horas más tarde, la reacción de oxidación se había completado sin sufrir ninguna reacción secundaria.

Ejemplo Comparativo 1

65 Método de peróxido de hidrógeno

Se añadieron 8,25 litros de ácido acético a 1,5 kg de REN y se agitó a 15°C de temperatura externa y se añadieron, gota a gota, a lo anterior 1.185,64 g de solución de peróxido de hidrógeno al 35% a una temperatura interna de 30°C

ES 2 321 760 T3

o por debajo de ella a lo largo de un período de tiempo de aproximadamente 8 horas. Después de dejar agitando la solución de reacción toda la noche, se le añadieron 18,04 g de ácido clorhídrico concentrado y la solución de reacción resultante se calentó hasta 40°C de temperatura externa y se añadieron, gota a gota otra vez a la solución, 1778,39 g de solución de peróxido de hidrógeno al 35% a lo largo de un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos.

5 Después de agitar la solución de reacción resultante a una temperatura externa de 40°C a lo largo de aproximadamente 9 horas, se enfrió hasta 10°C de temperatura externa y se añadieron, a la solución de reacción, 750 ml de una solución acuosa que contenía 60,02 g de acetato de sodio disuelto, dejándose agitar toda la noche. La solución de reacción resultante se enfrió a una temperatura externa de 0°C y se añadieron, gota a gota, 3 litros de una solución acuosa que contenía 525,27 g de hidrosulfito de sodio disuelto hasta que el potencial de oxidación-reducción alcanzó el valor

10 de 436 mV y la solución resultante se agitó toda la noche a 5°C de temperatura externa. La solución de reacción se sometió a concentración al vacío a una temperatura externa de 60°C hasta que la temperatura interna dejó de elevarse. El residuo de la concentración se utilizó para la siguiente etapa del proceso. Se observaron varias manchas de productos de reacción secundaria por cromatografía en capa fina (TLC) del residuo de concentración (bajo las mismas condiciones de TLC que las del Ejemplo 1 anterior). A continuación, se sometió la solución de reacción a una etapa de amonización

15 y luego a una etapa de fenilhidrazonación, como en el Ejemplo 1. El resultado fue de un rendimiento de 45% a 75% del derivado de hidrazona.

Ejemplo Comparativo 2

20 *Método de ácido peracético*

Se introdujeron 3,55 g de ácido peracético al 32% (solución diluida de ácido acético) y 1 ml de agua en un matraz y se agitó a una temperatura externa de 10°C y se añadió 1 g de REM, en porciones, en la solución de reacción. La solución de reacción se agitó toda la noche a una temperatura externa de 30°C y 21 horas más tarde se determinó el punto final de la reacción utilizando cromatografía TLC (bajo las mismas condiciones de TLC que en el Ejemplo 1 anterior). La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió lentamente 0,35 g de hidrosulfito de sodio a la misma y habiendo determinado la desaparición de peróxidos en la solución de reacción con papel de ensayo de almidón con yoduro de potasio, se sometió la solución de reacción a concentración al vacío a una temperatura externa de 50°C.

30 Se obtuvieron 2,337 g de mezcla de un sólido blanco y una sustancia oleosa como residuo de la concentración. La cromatografía TLC del residuo de concentración reveló que el producto de reacción comprendía principalmente un producto deshidratado (6,6-bis-etanosulfonil-hex-5-eno-2,3,4-triol).

35 Ejemplo Comparativo 3

Método de ácido perbenzoico

Se añadieron 12 litros de 1,4-dioxano a 1260 g de REM y se calentaron a 40°C y, después de determinar la disolución de REM, se enfrió con agua la solución de reacción, se añadieron gradualmente a la solución de reacción, a lo largo de un período de tiempo de 4 horas, 5.700 g de ácido metacloro perbenzoico (con un contenido de 68%). Se añadieron entonces 12 litros de acetato de etilo a la solución de reacción y, después de dejar reposar durante toda la noche, se dejó la solución de reacción en una cámara fría durante 4 horas, y a continuación se separaron por filtración los cristales depositados. Se repitió una operación similar utilizando 1.390 g de REM y los cristales depositados de

45 la primera y segunda operación se mezclaron juntos y se lavaron con 15 litros de acetato de etilo en un embudo de succión. Los cristales resultantes se secaron al aire a lo largo de 3 días para obtener 2.965 g del compuesto (2) (1,1-bis-etanosulfonil-hexano-2,3,4,5-tetraol). Un análisis infra-rojo (IR) del compuesto resultante (2) reveló la inclusión de ácido metaclorobenzoico.

50 Como se deduce fácilmente al comparar los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención con los Ejemplos Comparativos 1 a 3 anteriores, dado que con el método según la presente invención es difícil la aparición de reacciones secundarias, no solo puede ser más fácil el control del tiempo de reacción y las condiciones y el post-procesado se puede llevar a cabo con una operación simplificada, sino que también se puede acortar el tiempo de reacción y alcanzarse un rendimiento muy alto.

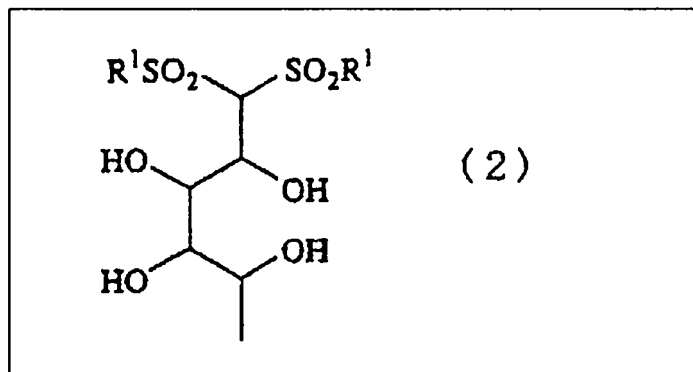
55

60

65

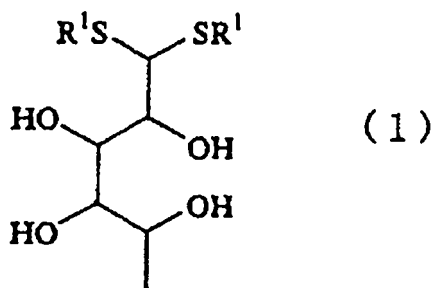
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de 1,1-bis-alquilsulfonilo representado por la fórmula general (2)



25 (donde R¹ representa grupo alquilo), que comprende:

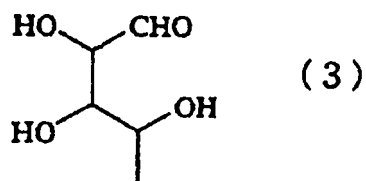
reacción de un compuesto de 1,1-bis-alquilsulfanilo representado por la fórmula general (1)



(donde R¹ es el mismo definido antes)

con un monopersulfato.

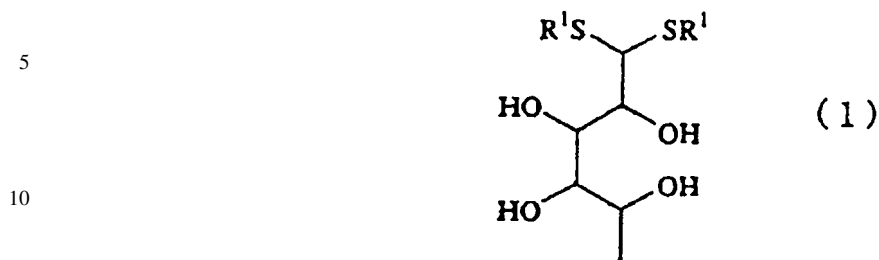
2. Un procedimiento para producir un compuesto aldehído representado por la fórmula general (3)



que comprende

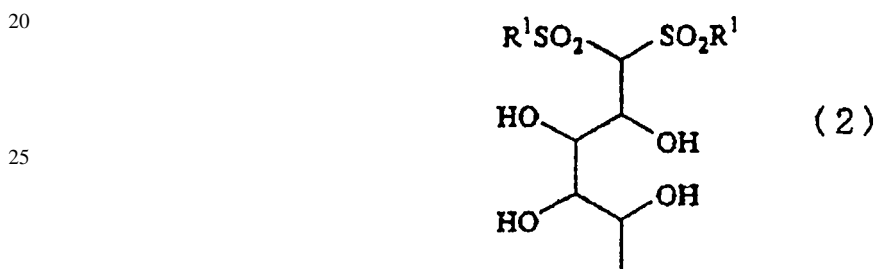
ES 2 321 760 T3

reacción de un compuesto de 1,1-bis-alquilsulfanilo representado por la fórmula general (1)



(donde R¹ representa un grupo alquilo)

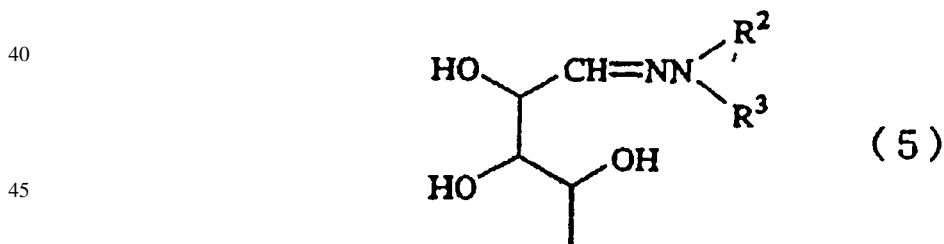
con un monopersulfato para producir un compuesto de 1,1-bis-alquilsulfonilo representado por la fórmula general (2)



(donde R¹ es tal como se ha definido antes)

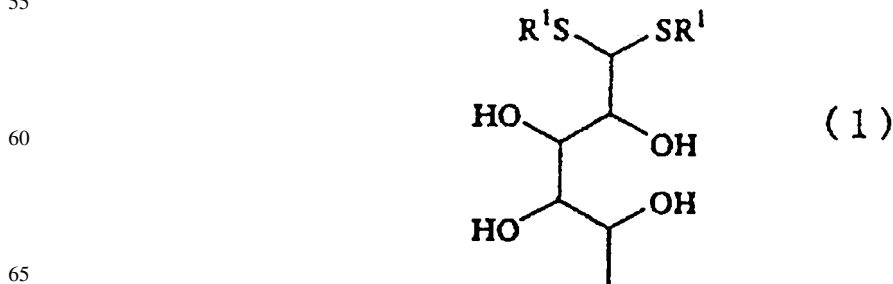
y reacción del compuesto 1,1-bis-alquilsulfonilo resultante (2) con amoníaco.

3. Un procedimiento para producir un derivado de hidrazona representado por la fórmula general (5)



(donde R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo)

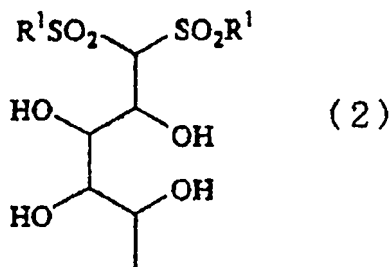
que comprende: la reacción de un compuesto de 1,1-alquilsulfanilo representado por la fórmula general (1)



(donde R¹ representa un grupo alquilo):

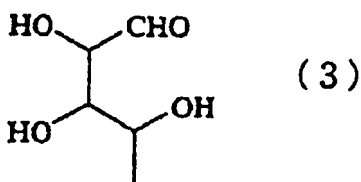
ES 2 321 760 T3

con un monopersulfato para producir un compuesto de 1,1-bis-alkilsulfonilo representado por la fórmula general (2)

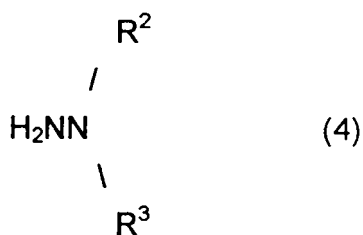


15 (donde R¹ es tal como se ha definido antes)

y reacción del compuesto de 1,1-bis-alkilsulfonilo (2) resultante con amonio para producir un compuesto aldehído representado por la fórmula (3):



30 (4): y reacción del compuesto aldehído resultante (3) con un compuesto hidrazina representado por la fórmula general



(donde R² y E³ son iguales a como se han definido antes).

45 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 3, donde cualquiera de las reacciones del mismo se llevan a cabo en un disolvente acuoso o disolvente alcohol.

50

55

60

65