



19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 168 121**

51 Int. Cl.⁷: C07C 323/63

C07C 327/26

C07D 277/82

C07C 335/22

C07D 285/14

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96810865.4**

86 Fecha de presentación: **12.12.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 780 372**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.1997**

54 Título: **Derivados de ácido 3-amino-2-mercaptobenzoico y procedimientos para su preparación.**

30 Prioridad: **21.12.1995 CH 3637/95**

73 Titular/es: **Syngenta Participations AG**
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.06.2002

72 Inventor/es: **Kunz, Walter y**
Jau, Beat

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.06.2002

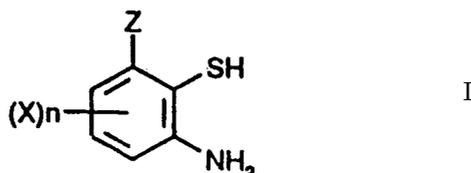
74 Agente: **Dávila Baz, Angel**

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).

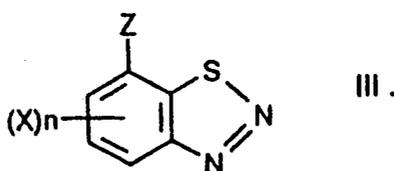
DESCRIPCION

Derivados de ácido 3-amino-2-mercaptobenzoico y procedimientos para su preparación.

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



15 y al disulfuro del mismo y sales del mismo, a procedimientos para la preparación del mismo, y al uso del mismo para la preparación de compuestos que tienen una acción microbicida e inmunizante de plantas de la fórmula III:



En los compuestos de las fórmulas I y III:

30 X es flúor,

n es 0, 1, 2, ó 3;

Z es CN, CO-A ó CS-A,

35 A es hidrógeno, OR₁, SR₂, y N(R₃)R₄;

R₁ a R₄ son hidrógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena abierta, sustituido o insustituido, que contiene no más de 8 átomos de carbono, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, cíclico, sustituido o insustituido, que contiene no más de 10 átomos de carbono, bencilo o fenetilo sustituidos o insustituidos, un grupo alcanóilo sustituido o insustituido que contiene no más de 8 átomos de carbono, grupo benzóilo sustituido o insustituido, o un radical de heterociclilo sustituido o insustituido; o

40

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, son un radical heterocíclico sustituido o insustituido de 5 ó 6 miembros, que tiene de 1 a 3 heteroátomos O, S, y/o N; excepto un compuesto en el que n es 0 y Z es CN o CONH₂ o COOH.

45

Los compuestos de la fórmula I tienen al menos un grupo básico, y por consiguiente, pueden formar sales de adición de ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico, o un ácido de haluro de hidrógeno, con ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo ácido acético, o ácido oxálico, malónico, maleico, fumárico, o ftálico, con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico, o cítrico, o con ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido metan-o p-toluen-sulfónico.

50

En base al grupo SH o a un grupo ácido en el sustituyente Z, los compuestos de la fórmula I puede formar además sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo, sales de metal, tales como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, pirrolidina, una amina mono-, di-, o tri- alquímica inferior, por ejemplo, amina etil-, dietil-, trietil-, o dimetil-propílica, o una amina mono-, di-, o tri-hidroxi-alquímica inferior, por ejemplo, amina mono-, di-, o tri-etanólica. Si es apropiado se pueden formar además las sales internas correspondientes.

60

ES 2 168 121 T3

A menos que se definan de otra manera, los términos generales utilizados anteriormente y más adelante, tienen los significados dados a continuación:

5 Los radicales de hidrocarburo pueden ser saturados o insaturados, y de cadena abierta o cíclicos, o una mezcla de cadena abierta y cíclicos, o una mezcla de cadena abierta y cíclicos, por ejemplo cloropropilmetilo o bencilo.

10 Los grupos alquilo son de cadena recta o ramificada, dependiendo del número de átomos de carbono, y son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, amilo secundario, amilo terciario, 1-hexilo, ó 3-hexilo.

Los radicales de hidrocarburo insaturados son los grupos alqueno, alquino, o alqueno, con al menos 3 enlaces múltiples, por ejemplo, butadieno, hexatrieno, 2-penten-4-ino.

15 Alqueno debe entenderse para significar alqueno de cadena recta o ramificada, por ejemplo alilo, metilo, 1-metilvinilo, o but-2-en-1-ilo. Se prefieren los radicales de alqueno con una longitud de cadena de 3 a 4 átomos de carbono.

20 Alquino de la misma manera puede ser de cadena recta o ramificada, dependiendo del número de átomos de carbono, por ejemplo, propargilo, but-1-in-1-ilo, y but-1-in-3-ilo. Se prefiere propargilo.

Los radicales de hidrocarburo insaturados cíclicos pueden ser aromáticos, por ejemplo, fenilo y naftilo, o no aromáticos, por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, y ciclooctadieno, o parcialmente aromáticos, por ejemplo tetrahidronaftilo e indanilo.

25 Halógeno o halo y Hal son flúor, cloro, bromo, o yodo, de preferencia flúor, cloro, o bromo.

30 Haloalquilo puede contener átomos de halógeno idénticos o diferentes, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, y 3,3,3-trifluoropropilo.

Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi normal, isobutiloxi, butiloxi secundario, y butiloxi terciario; preferentemente metoxi y etoxi.

35 Haloalcoxi es, por ejemplo difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, y 2,2-difluoroetoxi.

Cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 Alcanoilo es de cadena recta o ramificada. Los ejemplos son formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo u octanoilo.

45 Un radical de heterociclilo se entiende para significar anillos aromáticos o no aromáticos de 5 ó 6 miembros, con los heteroátomos N, O y/o S. Un grupo benzo insustituido o sustituido se puede fundir además sobre este radical de heterociclilo enlazando el resto de la molécula. Los ejemplos de los grupos heterociclilo son piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, morfolinilo, oxazolilo, y los anillos parcial o totalmente hidrogenados correspondientes. Los ejemplos de los grupos heterociclilo con un grupo benzo fundido encima, son quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, quinoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, e indolinilo.

50 Los compuestos de fórmula III que tienen una acción microbicida e inmunizante de plantas, y los procedimientos para su preparación se conocen, por ejemplo, del documento EP-A-313.512. Los procedimientos descritos en la misma no son adecuados para la preparación industrial ya que comprenden muchas etapas de reacción, algunas de las cuales son complejas, y por consiguiente, el resultado global es un rendimiento insatisfactorio.

Por consiguiente, existe una necesidad de una síntesis novedosa, industrialmente más conveniente, para estos compuestos.

60 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, permiten tener un acceso novedoso a los compuestos de la fórmula III, que se muestra en la Ecuación 1. Esta síntesis se distingue por una fácil accesibilidad del precursor, el uso de reactivos acostumbrados y buenos rendimientos, inclusive en

los casos en donde no se aíse un producto intermediario.

De la misma manera, la presente invención se refiere a esta síntesis.

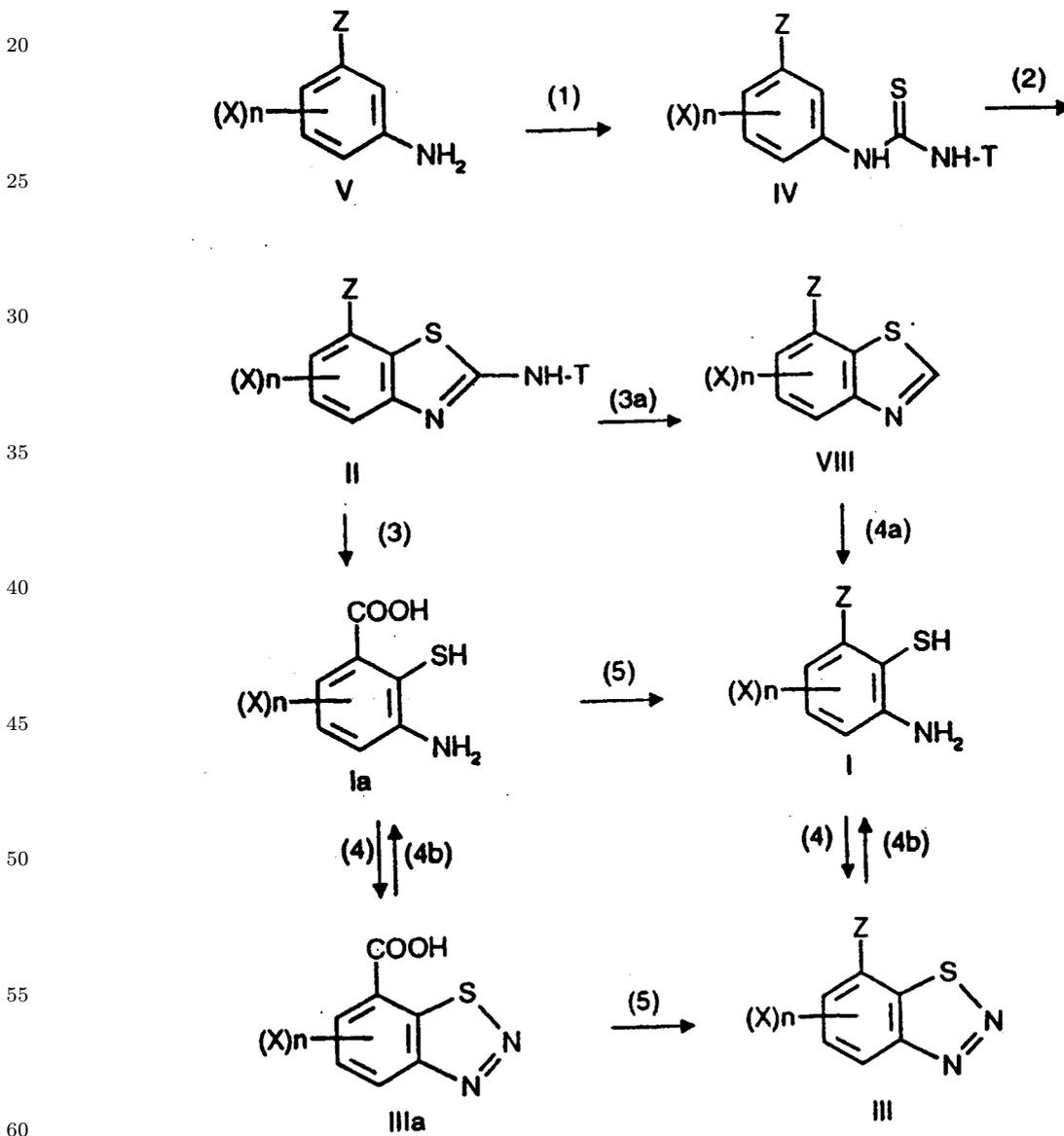
5 En las fórmulas de la Ecuación 1,

X, n, y Z son como se definen para la fórmula I, y

10 T es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, en particular alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo, o fenetilo sustituidos o insustituidos.

Los precursores de la fórmula V son compuestos que se pueden obtener industrialmente, o se pueden preparar mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante reducción de los compuestos de nitro correspondientes.

15 Ecuación 1



ES 2 168 121 T3

Detalladamente, las etapas de reacción se pueden realizar como sigue:

(1) SCN-T/por ejemplo, isotiocianato de metilo/disolvente inerte/si es apropiado en la presencia de ácido o base; o sal de SCN.

(2) Agente oxidante, por ejemplo SO₂Cl₂ ó Br₂ ó H₂SO₄/bromuro o Cl₂.

(3) Base acuosa fuerte, por ejemplo solución de hidróxido de potasio, preferentemente bajo una atmósfera inerte.

Las reacciones (1), (2) y (3) como tales, se describen, por ejemplo en:

Org. Synthesis, CoII, Volumen III, página 76;

J.Het.Chem. Volumen 17, página 1325 (1980);

Patente US-5.374.737;

Ukrain. Khim. Zhur. Volumen 22, 363, 1956; citado en Chem. Abstr. 22, 4358b, (1957).

(3a) Diazotización/H₃PO₂ (Synth. Comm., volumen 10, página 167, 1980).

(4) Diazotización con ciclización, por ejemplo, con ácido nitroso (=HONO) o con un nitrito inorgánico u orgánico, por ejemplo nitrito de sodio o nitrito de isoamilo (por ejemplo, Patente Europea Número EP-A-313.512).

(4a) Por ejemplo hidrazina/etanol o hidrólisis básica, o tal como 4) (Synth. Comm. Volumen 10, página 167 1980).

(4b) Por ejemplo Zn/ácido o Fe/ácido (Heterocyclic Compounds, Volumen 7, página 541 y siguientes); ó H₂/catalizador.

(5) La conversión del grupo COOH en un grupo Z donde Z es como se define para la fórmula I, se puede realizar mediante métodos conocidos, como se muestra en la Ecuación 3.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son:

(1) Compuestos en los que:

Z es CN, CO-A ó CS-A

A es OR₁, SR₂ o N(R₃)R₄; y donde:

R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, fenoxi, benciloxiaciloxi C₁-C₄, benzoiloxi, hidroxilo, nitro, ciano, alcanofilo C₁-C₄, benzoilo, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, benciloxicarbonilo, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, o heterociclilo, alquenilo C₃-C₆ que está insustituido o sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno; alquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcanofilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos de una vez a tres veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, o nitro, o naftilo, benzoilo, o heterociclilo, que están insustituidos o sustituidos de una vez a tres veces de una manera idéntica o diferente por halógeno, alquilo C₁-C₂, halometilo, o nitro, o

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo; o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, son un anillo de 5 ó 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, O, S y/o N, donde los anillos mencionados están insustituidos o sustituidos una vez a dos veces de una manera idéntica o diferente por halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxycarbonilo C₁-C₃.

(2) Los compuestos en los que:

X es flúor;

n es 0 ó 1;

Z es CN o CO-A;

5 A es OR₁, SR₂ ó N(R₃)R₄;

(3) Los compuestos en los que:

n es 0 ó 1,

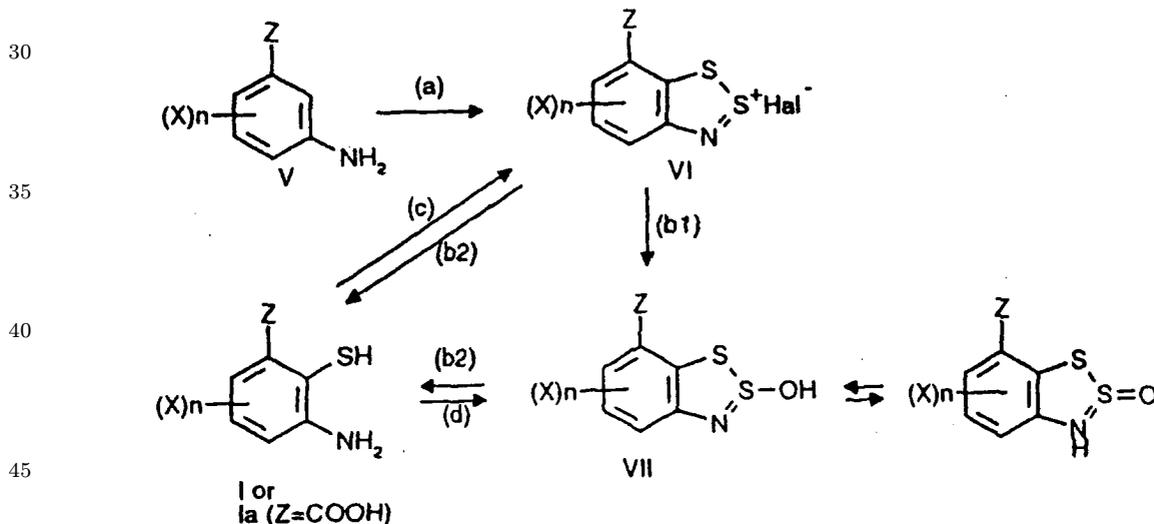
10 Z es CN ó CO-A,

A es OR₁, ó SR₂; y

15 R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo C₁-C₆, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ o alcoxi C₁-C₂, alquenilo C₃-C₄ que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, alquinilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, bencilo o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos una vez o dos veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, o nitro.

20 De acuerdo con otro procedimiento, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar de acuerdo con la Ecuación 2, por medio de las sales de benzoditiazolio VI ó de los hidroxibenzoditiazoles VII correspondientes (Houben-Weyl, E8d, Heteroarene [Heteroarenos] III, Parte 4; página 2 y siguientes, y páginas 59 y siguientes).

25 Ecuación 2



50 (a) Haluro de azufre, por ejemplo S₂Cl₂ ó SCl₂ (donde el derivado de anilina V se convierte con preferencia principalmente en la sal de clorhidrato correspondiente (en un disolvente inerte, por ejemplo ácido acético, a 0°-120°C (J.Org. Chem. 30, 2763, J. Het. Chem. 3, 518 ibid 5, 1149).

(b1) H₂O/ó H₂O/NaOAc (0-50°C) (Khim. Get. Soed. (9), 1205 (1979); Synth. Comm. 23, 263).

55 (b2) H₂O/20-100°C con o sin una base, tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, o hidróxido u óxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo diluido (J. Am. Chem. Soc. 68, 1594 (1946)).

60 (c) Dihaluro de azufre (por ejemplo SCl₂), haluro de tionilo (SOCl₂) de -20 a 100°C (J. Het. Chem. 3, 518).

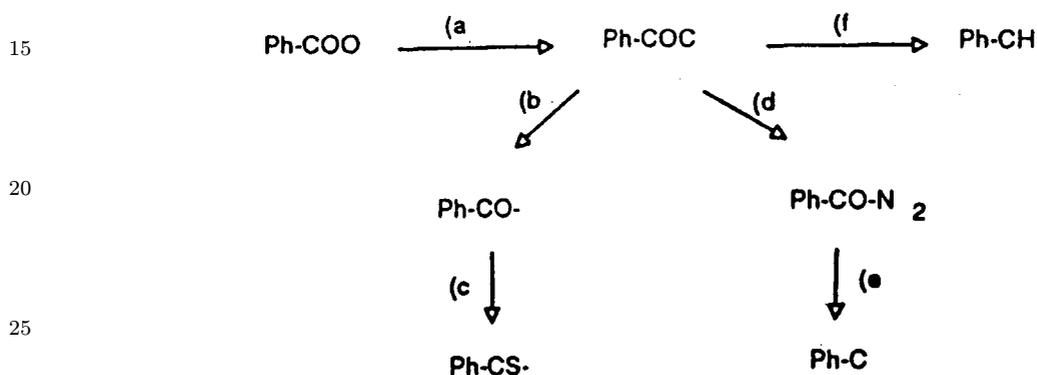
(d) S(O)L₂, donde L es un grupo de salida, tal como halógeno, imidazol-1'-ilo ó 1, 2, 4-triazol-1-ilo, por ejemplo tionildiimidazol ó SOCl₂, de -30°C a 100°C, disolvente inerte (J. Org. Chem. 30, 2763

(1965)).

Las sales de benzoditiazolio VI y VII también se pueden hacer reaccionar adicionalmente en el sitio, sin aislamiento y bajo condiciones adecuadas (J. Chem. Soc. 1970, 2250, Houben Weyl E8d, Heteroarene [Heteroarenos] III, parte 4, página 59 y siguientes (específicamente página 93 y siguientes)), para dar los benzotiadiazoles III ó IIIa.

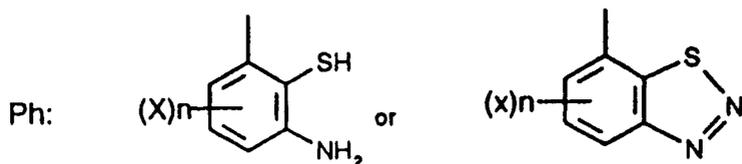
Ecuación 3

10 *Conversión del grupo z*



30

35



40

(a) Agente clorador, por ejemplo, SOCl_2 ó COCl_2 ;

(b) M-A (III), donde M es hidrógeno, Li^+ , Na^+ , K^+ , $1/2\text{Mg}^{2+}$ ó un ion de amonio cuaternario, y A es como se define para la fórmula I;

45

(c) Agente tionador, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o cicloditioanhídrido de ácido 4-metoxifeniltiofosfónico (“Reactivo de Lawesson”);

(d) NH_3 ;

50

(e) Agente de deshidratación, por ejemplo, SOCl_2 ; ó COCl_2 ;

(f) Reducción, por ejemplo con hidrógeno/catalizador, o con un hidruro complejo, por ejemplo $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$.

55

Las reacciones descritas se realizan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo en ausencia, o normalmente en la presencia de un disolvente o diluyente adecuado, o de una mezcla de los mismos, realizándose la reacción según se requiera con enfriamiento, a la temperatura ambiente, o con calentamiento, por ejemplo, a una escala de temperatura de aproximadamente -80°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción, preferentemente de aproximadamente -20°C a aproximadamente $+170^\circ\text{C}$, y si es necesario, en un recipiente cerrado, bajo presión, en una atmósfera de gas inerte, y/o bajo condiciones anhidras.

60

Las diazotizaciones, es decir, la reacción de una amina primaria con ácido nitroso o con un nitrito inorgánico u orgánico, se realizan convenientemente de -20°C a $+30^{\circ}\text{C}$.

Los grupos de salida son, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, tal como tiometilo, tioetilo, o tiopropilo, alcanoiloxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, tal como acetoxi, (halógeno)- $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcanosulfoniloxi, tal como metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, o trifluorometansulfoniloxi, o fenilsulfoniloxi sustituido o insustituido, tal como bencensulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, imidazolilo, triazolilo, hidroxilo, o agua, preferentemente cloro, bromo, yodo, y p-toluensulfoniloxi.

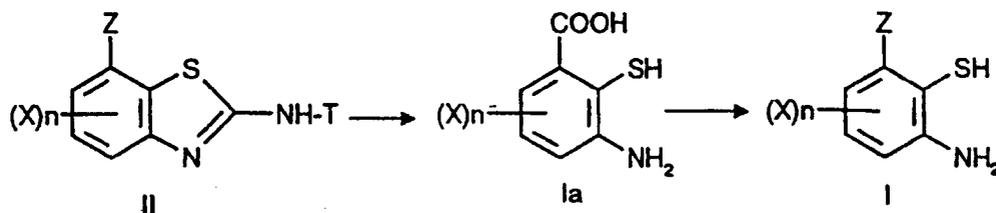
Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, hidruros, amidas, alcanolatos, carbonatos, amidas dialquílicas, o amidas alquilsilícicas de metal alcalino o metal alcalinotérreo, aminas alquílicas, diaminas alquilénicas, aminas cicloalquílicas saturadas o insaturadas, no alquiladas o N-alquiladas, compuestos heterocíclicos básicos, hidróxidos de amonio, y aminas carbocíclicas. Los ejemplos son hidróxido, hidruro, amida, metanolato y carbonato de sodio, butanolato terciario y carbonato de potasio, amida diisopropílica de litio, amida bis(trimetilsilícica) de potasio, hidruro de calcio, amina trietílica, diamina trietílica, amina ciclohexilénica, amina N-ciclohexil-N,N-dimetílica, anilina, N,N-dietílica, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, morfolina N-metílica, hidróxido de amonio benciltrimetílico, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-5-eno (DBU).

Los reactivos se pueden hacer reaccionar unos con otros como tales, es decir, sin la adición de un disolvente o diluyente, por ejemplo en la fusión. Sin embargo, la adición de un disolvente o diluyente inerte o de una mezcla de los mismos, normalmente es conveniente. Los ejemplos de estos disolventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos, e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, cloruro de metileno, cloroformo dicloroetano, o tricloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter terbutilmetílico, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas, tales como acetona o cetonas metiléticas; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, glicol de etileno, o glicerol; ésteres, tales como acetato de etilo o acetato de butilo; amidas, tales como formamida N,N-dimetílica, acetamida N,N-dimetílica, pirrolidona N-metílica, o triamida de ácido hexametilfosfórico; nitrilos, tales como acetonitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. También se pueden utilizar bases empleadas en exceso, tales como amina trietílica, piridina, morfolina N-metílica, o anilina N,N-dietílica, como disolventes, o diluyentes. La reacción también se puede realizar bajo catalización de transferencia de fases en un disolvente orgánico, por ejemplo, cloruro de metileno, en la presencia de hidróxido de sodio, y un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo sulfato ácido de amonio tetrabutílico.

Las condiciones de la reacción típicas se pueden ver en los ejemplos.

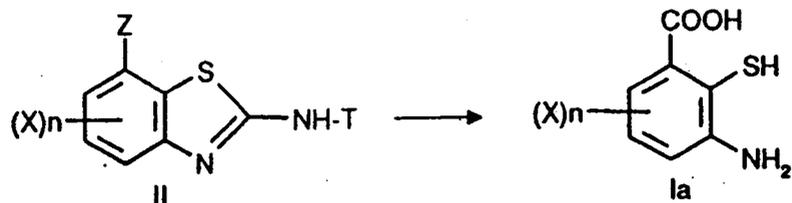
La invención se refiere además a los siguientes procedimientos de preparación, en los que, en las fórmulas mencionadas en (1) a (6), los sustituyentes son como se definen en la Ecuación 1:

(1) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I ó una sal del mismo:



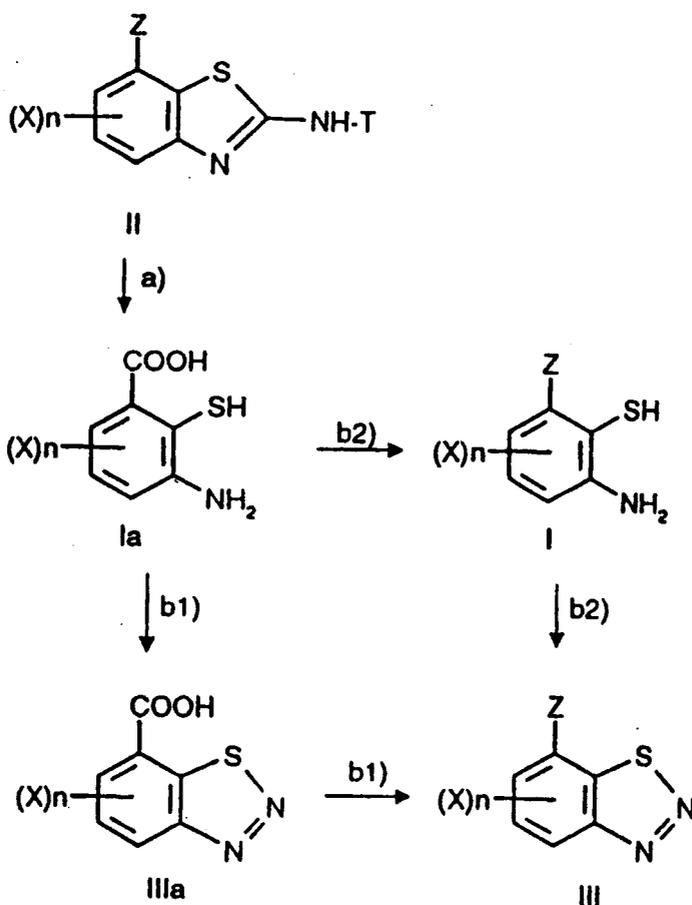
el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una base acuosa fuerte para dar un compuesto de la fórmula Ia ó una sal del mismo, y además hacer reaccionar éste para dar un compuesto de la fórmula I.

(2) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia ó una sal del mismo:



el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una base fuerte, en particular con una solución de hidróxido de potasio o una solución de hidróxido de sodio, a una temperatura de 120-150°C bajo una presión de 1-5 bar.

15 (3) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula III:



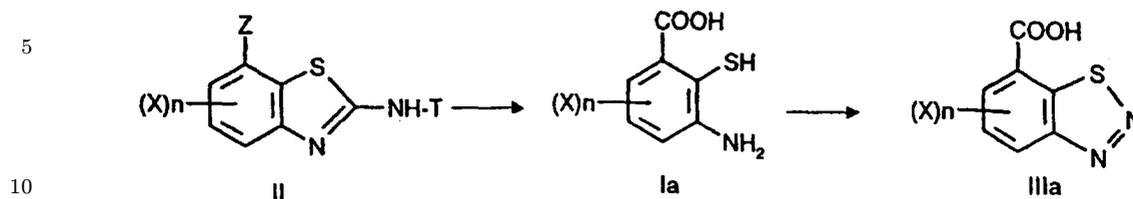
el cual comprende:

55 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una base acuosa fuerte para dar un compuesto de la fórmula Ia o una sal del mismo, y si se desea, cualquiera de:

b1) convertirlo en un compuesto de la fórmula III mediante diazotización con ácido nitroso o un nitrito orgánico o inorgánico, y si se desea, convertir éste en un compuesto de la fórmula III; ó

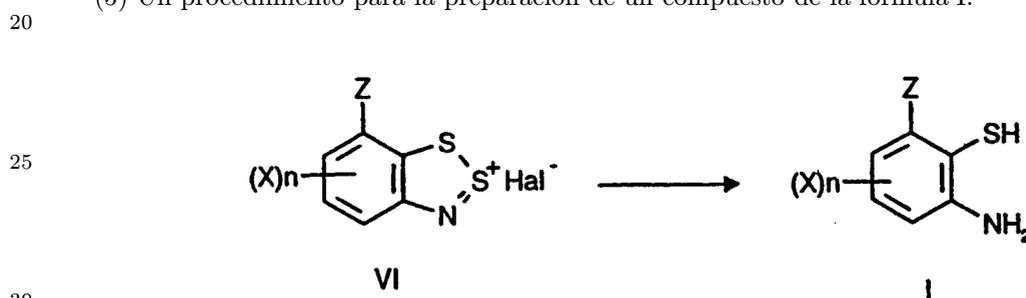
60 b2) convertirlo en un compuesto de la fórmula I, y convertir éste en un compuesto de la fórmula III mediante diazotización con ácido nitroso o un nitrito orgánico o inorgánico.

(4) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula IIIa:



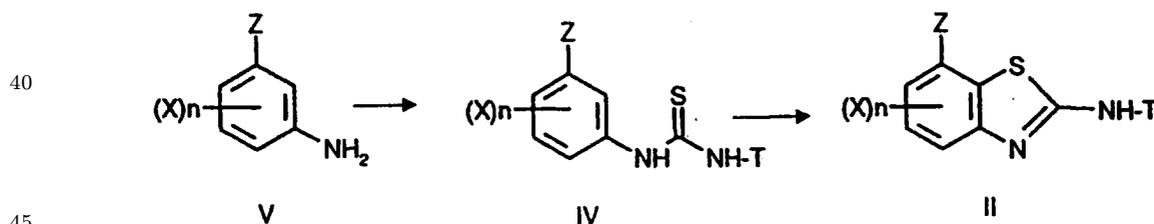
15 el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una base acuosa fuerte, para dar un compuesto de la fórmula Ia ó una sal del mismo, y convertir éste directamente, sin aislamiento, en un compuesto de la fórmula IIIa mediante diazotización con ácido nitroso o un nitrito orgánico o inorgánico; donde, en particular, la primera etapa de reacción se realiza en una solución de hidróxido de potasio a 120-170°C bajo una presión de 1-5 bar, y donde diazotización se realiza con nitrilo de sodio.

(5) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



el cual comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula VI bajo condiciones neutras o básicas.

(6) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula II ó una sal del mismo:



50 el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V con SCN-T ó con una sal de SCN en un disolvente, si es apropiado en la presencia de un ácido o de una base, y hacer reaccionar el compuesto así obtenido de la fórmula IV, con un agente oxidante, por ejemplo, SO₂Cl₂, ó Br₂, ó H₂SO₄/bromuro o Cl₂, para dar un compuesto de la fórmula II.

55 Preferentemente, se utiliza un isotiocianato de alquilo C₁-C₆, en particular isotiocianato de metilo, en la primera etapa de reacción; los disolventes adecuados son ácidos carboxílicos anhidros, por ejemplo ácido fórmico y ácido acético; alcoholes, por ejemplo, etanol e isopropanol, cetonas, éteres, e hidrocarburos halogenados.

Los dos pasos de la reacción se realizan preferentemente, en particular, en el mismo disolvente, por ejemplo, en ácido acético y sin aislamiento del compuesto IV.

60

La invención se refiere además a los intermediarios novedosos de las fórmulas II y IV.

T es hidrógeno o metilo;

Z es CO-A,

5

A es OR₁; y

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos una vez o dos veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, o nitro.

En los compuestos de la fórmula VI, Hal es preferentemente cloro.

15 Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1

Acido 3-amino-2-mercapto-benzoico (Ia1)

20

Se agregaron 28,9 g de hidróxido de potasio (85 %), disueltos en 38 ml de agua, por goteo a 3,5 g de 2-amino-bezotiazol-7-carboxilato de metilo en 38 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, en el curso de 20 minutos, con agitación y enfriamiento con hielo, de tal manera que no se excedió la temperatura inicial de 25°C. Después de esto, la mezcla se puso a reflujo a una temperatura del baño de 140°C, y hacia el final de la reacción, se incrementó la temperatura interna a 170°C, y se destiló el dioxano por medio de un condensador descendente. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno, y el residuo se enjuagó con 30 ml de agua helada. El compuesto del título se pudo aislar del filtrado mediante acidificación a un pH de 5,5, con un severo enfriamiento y agitación a un máximo de 0°C, y extracción con acetato de etilo/tetrahidrofurano (8:2), y lavado con una solución concentrada de cloruro de sodio. Debido al riesgo de la formación del disulfuro, la sal de potasio del filtrado (3-amino-2-mercapto-benzoato de potasio) adicionalmente se hizo reaccionar preferentemente de forma directa.

30

Ejemplo 2

35

Acido benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxílico

La solución acuosa filtrada, resultante de la hidrólisis anterior, a partir de 17,6 milimoles de 2-aminobenzotiazol-7-carboxilato de metilo, de la sal potásica de ácido 3-amino-2-mercapto-benzoico, se hizo ácida con 31,6 ml de ácido sulfúrico concentrado bajo una atmósfera de nitrógeno a un máximo de 0°C, con agitación completamente, y enfriamiento severo; se agregó por goteo una solución de 1,28 g (18,6 milimoles) de nitrito de sodio de 10°C, y entonces la mezcla se agitó durante 4 horas, dejando que la temperatura se elevara hasta aproximadamente 25°C. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua helada, y se recuperó en tetrahidrofurano, y después del tratamiento con carbón activado, la mezcla se filtró sobre un poco de gel de sílice. Después de la evaporación del filtrado, se obtuvieron 2,64 g (88 % sobre 2 etapas) del compuesto del título crudo, de un punto de fusión de 232-233°C. El análisis HPLC (Cromatografía de líquido de alto rendimiento) mostró un contenido de al menos el 83 % del compuesto del título, y de aproximadamente del 8 al 17 % de ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico isomérico. La recristalización a partir de dioxano dio el compuesto del título puro de un punto de fusión de 239-240°C.

50

Ejemplo 3

Cloruro de benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carbonilo

Se suspendieron 290 g de ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxílico en 1,6 litros de tolueno, se agregaron 3,5 ml de formamida dimetílica y 129 ml de cloruro de tionilo, y la mezcla se agitó a 80-90°C, convirtiéndose la suspensión en una solución a medida que progresaba el desprendimiento de gas. Cuando finalizó la reacción, la solución se enfrió y se filtró sobre un poco de Hyflo, el residuo se enjuagó con tolueno, y el filtrado se evaporó. Resultaron 297 g (93 %) de cloruro de ácido crudo, el cual se pudo hacer reaccionar además directamente.

60

Ejemplo 4

Benzo-1,2,3-tiadiazol-7-tiocarboxilato de S-metilo

5 Se agregaron 210 ml amina trietífica y 2,1 g de aminopiridina 4-dimetífica a una solución de 60,7 g (1,26 moles) de metilmercaptano en 1.450 ml de cloruro de metileno a 0°C. 250,1 g (1,26 moles) de cloruro de ácido anterior, disueltos en 1,2 litros de cloruro de metileno, se agregaron por goteo a 0-5°C, con enfriamiento, y luego la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se agregó agua helada, se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos combinados
 10 se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron sobre un poco de gel de sílice, y se evaporaron. Quedaron 236 g (89%) de benzo,1,2,3-tiadiazol-7-tiocarboxilato de S-metilo de un punto de fusión de 132-134°C.

Ejemplo 5

15

3-amino-benzoato de metilo

Se agregaron por goteo 130 ml (1,78 moles) de cloruro de tionilo a 500 ml de metanol, que se había enfriado a -5°C, con agitación, y la mezcla se agitó completamente a 0°C durante 15 minutos. Luego se
 20 introdujeron 70 g (0,5 moles) de ácido 3-amino-benzoico sólido a la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 15 minutos, y se calentó, y la solución formada se mantuvo a 70°C durante la noche. Después se evaporó, se agregaron acetato de etilo y agua helada al residuo, y el pH se llevó a 7,5 mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron. Resultaron 69,8 g
 25 (92,2%) de éster metílico puro en la forma de un aceite, el cual se cristalizó al reposar; punto de fusión: 37-38°C.

Ejemplo 6

30

3-tioureido-benzoato de metilo

Inicialmente se introdujeron 11,3 g de 3-aminobenzoato de metilo en el recipiente de reacción, como una solución en 75 ml de clorobenceno, se agregaron 2,07 ml de ácido sulfúrico concentrado (96%) por
 35 goteo a de -5°C a 0°C en el curso de 15 minutos, continuándose la agitación durante 5 minutos, y se introdujeron después 6,8 g de tiocianato de sodio en porciones a un máximo de 0°C, y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. Entonces se agregaron 0,2 ml de 15-corona-5, la mezcla se agitó a una temperatura del baño de 100°C durante 10 horas, y se enfrió, y el precipitado formado se filtró y lavó tres veces con agua. Resultaron 13,5 g (85,9%) del compuesto del título, de un punto de fusión de 171-172°C.

40 Ejemplo 7

2-aminobenzotiazol-7-carboxilato de metilo

Se suspendieron 8,4 g de 3-tioureido-benzoato de metilo en 120 ml de clorobenceno, se agregaron 2,2
 45 ml de bromo en 30 ml de clorobenceno a 0°C, en el curso de 1 hora, con agitación tan completa como fuera posible, y la mezcla se agitó entonces a la temperatura ambiente. Luego se mantuvo a 70°C durante 4 horas, y posteriormente se enfrió, se agregó un poco de éter dietílico, y el precipitado se filtró, se mezcló completamente con 70 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se filtró nuevamente, y se lavó con agua. Resultan 7,7 g (88 p%) del producto crudo de un punto de fusión de 231-232°C. El análisis
 50 HPLC mostró un contenido de no mayor del 83% del compuesto del título puro, en adición al del 8 al 18% de 2-amino-benzotiazol-5-carboxilato de metilo isomérico. La suspensión y el breve calentamiento a 70°C con acetato de etilo, el enfriamiento a 30°C, y la filtración, dieron el compuesto del título puro de un punto de fusión > 250°C.

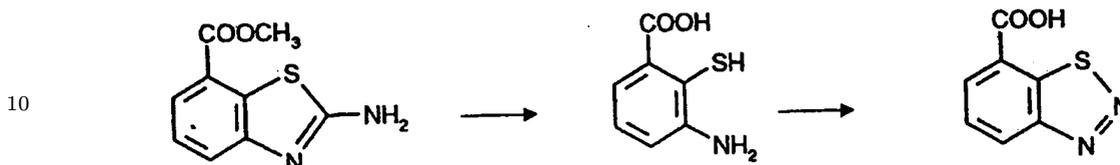
55 Si la reacción se realizó en ácido acético (en lugar de clorobenceno), el contenido del 2-amino-benzotiazol-5-carboxilato de metilo isomérico indeseado fue solamente de aproximadamente el 5%.

60

Ejemplo 8

Preparación directa de ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxílico a partir de 2-aminobenzotiazol-7-carboxilato de metilo

5



10

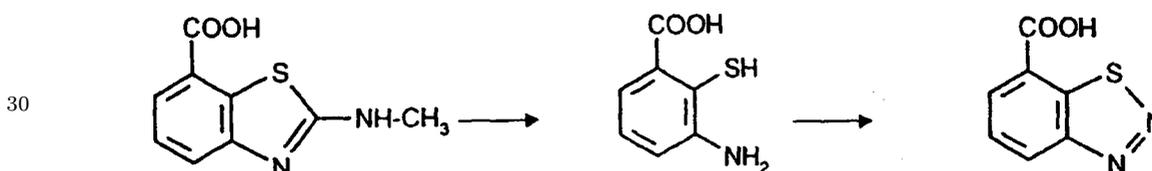
Se mantuvieron 1,3 kg de 2-aminobenzotiazol-7-carboxilato de metilo a 120°C/1-2 bar en 3,5 kg de KOH al 50 % durante 4 horas, y luego la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso de 0°C a 5°C. Se introdujo una solución acuosa de nitrito de sodio al 40 % en esta solución de 0°C a +10°C, y el producto que se precipitó, se filtró, se lavó y se secó: 1,03 kg de ácido, benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxílico, punto de fusión: 230-233°C (91 % de la teoría sobre las dos etapas).

15

Ejemplo 9

Preparación directa de ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxílico a partir de ácido 2-metilamino-benzotiazol-7-carboxílico

20



30

Se mantuvo una suspensión de 150 g de ácido 2-metilaminobenzotiazol-7-carboxílico (92,75), y 596 g de KOH al 47 % a 155°C/1,7-1,8 bar en un autoclave durante 12 horas, y luego se aclaró mediante filtración a 20-25°C. El filtrado se agregó por goteo a 635 g de ácido clorhídrico al 37 % y se agregaron 50 ml de metanol. Se agregaron por goteo 200 g de una solución acuosa al 30 % de nitrito de sodio a la suspensión de -10°C a -5°C, y la mezcla se dejó reaccionar completamente de -5°C a 0°C durante 2 horas. La filtración con succión y el lavado con agua dieron 112 g de ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxílico crudo, de un punto de fusión de 260-262°C. El análisis de la cromatografía de líquido de alto rendimiento mostró un contenido del 90 al 93 % del compuesto del título puro.

35

40

Ejemplo 10

45

Preparación de ácido 3-amino-2-mercaptopbenzoico

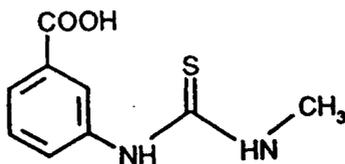
Se introdujeron 1,3 g de 2-amino-7-metoxicarbonilbenzoato de metilo en 3,4 g de una solución de hidróxido de potasio al 50 % bajo una atmósfera de nitrógeno, y con agitación, y la mezcla se mantuvo en un tubo de bomba a 120°C durante 12 horas. Luego se enfrió, se agregaron otros 1,3 g de solución de hidróxido de potasio al 50 % bajo una atmósfera inerte, y la mezcla se mantuvo a 150°C durante otras 4 horas. Entonces se enfrió, y se agregó por goteo, bajo una atmósfera inerte a 0°C, a una cantidad de ácido sulfúrico diluido, de tal manera que resultó un pH de 5,5. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua helada. Después de secarse bajo un alto vacío, resultó el compuesto del título de un punto de fusión de 255-258°C, el cual contenía trazas del disulfuro correspondiente en base al espectro de masas.

50

55

60

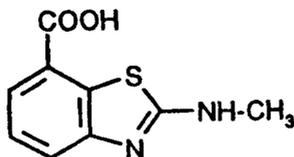
Ejemplo 11

Preparación de ácido 3-(N'-metil-tioureido)-benzoico

15 Se calentó una mezcla de 279,6 g de ácido 3-amino-benzoico, 164,1 g de isotiocianato de metilo y 1.000 g de ácido acético al 100 % a 80-85°C. La temperatura se elevó a 95-100°C en el curso de 20 minutos sin calentamiento adicional, y se formó una solución transparente a partir de la cual se cristalizó lentamente el producto. La suspensión se mantuvo a 90-100°C durante 2 horas, posteriormente se enfrió a 15-20°C y se filtró con succión, y el material sobre el filtro de succión se lavó con ácido acético. Resultaron 404 g del compuesto del título, pureza: 99,5 %, punto de fusión 190-191°C, descomposición. Rendimiento 95,7 % de la teoría.

20

Ejemplo 12

Preparación de ácido 2-metilamino-benzotiazol-7-carboxílico

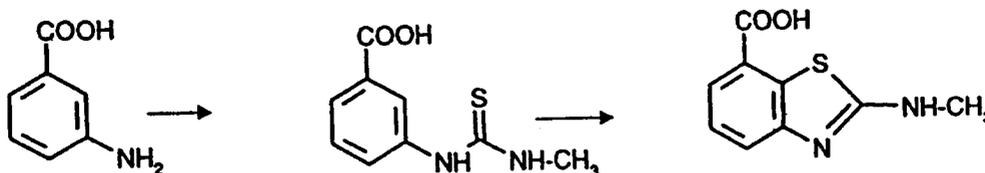
35 Se agregó una solución de 163 g de bromo y 50 g de ácido acético al 100 % por goteo a una suspensión de 212 g de ácido 3-(N'-metiltioureido)-benzoico y 500 g de ácido acético al 100 % a 45-50°C, en el curso del 2 horas. La mezcla se calentó a 90-100°C en el curso de 2,5 horas, y se dejó reaccionar durante 2 horas más, hasta que finalizó el desprendimiento del gas. Después de que se han destilado 150 g de ácido acético a 80-85°C bajo presión reducida, se agregaron 200 g de agua, y la mezcla se llevó a un pH de 2 mediante la adición por goteo de una solución de hidróxido de sodio al 30 %. La filtración con succión a 70-80°C y el lavado con agua dieron 179,2 g del compuesto del título de un punto de fusión: >330°C. El análisis HPLC mostró un contenido de 94,6 % del compuesto del título, en adición a 3-4 % de ácido 2-metilamino-benzotiazol-5-carboxílico isomérico.

40

Rendimiento: 81,5 % de la teoría.

45

Ejemplo 13

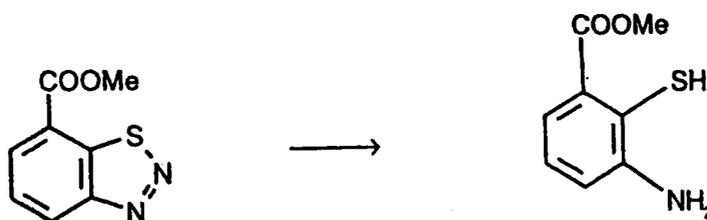
Preparación de ácido 2-metilamino-benzotiazol-7-carboxílico sin aislamiento del producto intermediario (reacción de un recipiente)

Se agregó una solución de 39,2 g de isotiocianato de metilo y 50 g de ácido acético al 100 % por goteo a una suspensión de 70 g de ácido 3-amino-benzoico y 250 g de ácido acético al 100 % a 75-80°C en curso

de 50 minutos. Se formó temporalmente una solución a partir de la cual se precipitó lentamente en forma cristalina ácido 3-(N'-metiltioureido)-benzoico. Después de que se había dejado reaccionar la mezcla completamente durante 2 h, se enfrió a 50°C y se agregó por goteo una solución de 81,5 g de bromo y 50 g de ácido acético al 100 % a 45-50°C en el curso de 2 horas. Luego la mezcla se calentó a 90-100°C en el curso de 2 horas y se dejó reaccionar completamente durante 2 horas, hasta que finalizó el desprendimiento de gas. Después de que se han destilado 160 g de ácido acético a 75-80°C bajo presión reducida, se habían agregado 200 g de agua al residuo, se habían agregado por goteo 67 g de una solución de hidróxido de sodio al 30 %, se había filtrado la mezcla con succión a 75-80°C y se había lavado el residuo con agua, se obtuvieron 73 g del producto de un punto de fusión >330°C. El análisis HPLC mostró un contenido del 97 % del compuesto del título, en adición al 0,7 % de ácido 2-metilamino-benzotiazol-5-carboxílico isomérico. Rendimiento: 68 % de la teoría.

Ejemplo 14

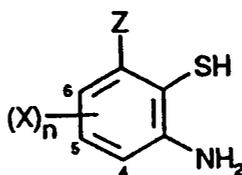
3-amino-2-mercaptobenzoato de metilo



Se hidrogenó una solución de 1 g de benzo-1,2,3-tiadiazol-7-carboxilato de metilo en 40 ml de dioxano sobre 0,5 g de paladio sobre carbón (5 %) a 160°C, bajo una presión inicial de 150 bar. Después de que había reaccionado completamente la sustancia de partida, el catalizador se filtró y se enjuagó con dioxano, el filtrado se evaporó, evitando el contacto con aire, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (6:4)). Se obtuvo el compuesto del título de un punto de fusión de 174-175°C mediante este procedimiento.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se pudieron preparar de una manera análoga a la descrita en los ejemplos.

TABLA 1
Compuestos de la fórmula



Compuesto N°.	(X) _n	Z	Datos físicos/Punto de fusión
1.1	4-F	COOCH ₃	125-127°C (disulfuro)
1.2	5-F	COOCH ₃	
1.3	6-F	COOCH ₃	
1.4	4,6-di-F	COOCH ₃	
1.5	4,5-di-F	COOCH ₃	
1.6	5,6-di-F	COOCH ₃	

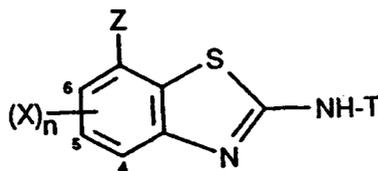
ES 2 168 121 T3

TABLA 1 (Continuación)

Compuesto N°.	(X) _n	Z	Datos físicos/Punto de fusión
1.7	4,5,6-tri-F	COOCH ₃	174-175°C
1.8	H	COOCH ₃	
1.9	H	COOC ₂ H ₅	
1.10	H	COOC ₃ H _{7-n}	255-258°C
1.11	H	COOC ₃ H _{7-i}	
1.12	H	COOC ₆ H _{13-n}	
1.13	4-F	COOC ₂ H ₅	
1.14	6-F	COOC ₂ H ₅	
1.15	5-F	COOC ₂ H ₅	
1.16	H	COSCH ₃	
1.17	H	CN	
1.18	H	COOH	
1.19	4-F	COOH	
1.20	5-F	COOH	
1.21	6-F	COOH	
1.22	4,6-di-F	COOH	
1.23	4,5,6-tri-F	COOH	
1.24	5-F	CN	
1.25	H	COO-K ⁺	

TABLA 2

Compuestos de la fórmula



Compuesto N°.	(X) _n	Z	T	Datos físicos
2.1	4-F	COOCH ₃	H	P.F. 263-264°C
2.2	5-F	COOCH ₃	H	
2.3	6-F	COOCH ₃	H	
2.4	4,6-di-F	COOCH ₃	H	P. F. >250°C
2.5	4,5-di-F	COOCH ₃	H	
2.6	5,6-di-F	COOCH ₃	H	
2.7	4,5,6-tri-F	COOCH ₃	H	
2.8	H	COOCH ₃	H	
2.9	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃	
2.10	H	COOC ₃ H _{7-n}	terbutilo	
2.11	H	COOC ₃ H _{7-i}	H	
2.12	H	COOC ₆ H _{13-n}	H	
2.13	4-F	COOC ₂ H ₅	H	
2.14	6-F	COOC ₂ H ₅	H	
2.15	5-F	COOC ₂ H ₅	H	
2.16	H	COSCH ₃	H	

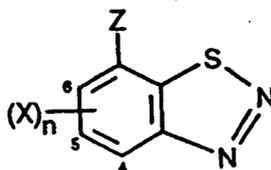
ES 2 168 121 T3

TABLA 2 (Continuación)

Compuesto N°.	(X) _n	Z	T	Datos físicos
2.17	4-F	COSCH ₃	H	
2.18	H	COOH	CH ₃	P. F. >330°C
2.19	H	COOH	C ₂ H ₅	
2.20	H	COOH	isopropilo	
2.21	6-F	COOH	CH ₃	
2.22	H	COOH	bencilo	
2.23	4,5,6-tri-F	COOH	H	
2.24	5-F	CN	H	
2.25	H	CN	H	

TABLA 3

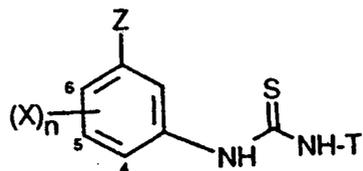
Compuestos de la fórmula



Compuesto N°.	(X) _n	Z	Datos físicos
3.1	4-F	COOCH ₃	P. F. 133-134°C
3.2	5-F	COOCH ₃	
3.3	6-F	COOCH ₃	P. F. 122-125°C
3.4	4,6-di-F	COOCH ₃	
3.5	4,5-di-F	COOCH ₃	
3.6	5,6-di-F	COOCH ₃	
3.7	4,5,6-tri-F	COOCH ₃	
3.8	H	COOCH ₃	
3.9	H	COOC ₂ H ₅	
3.10	H	COOC ₃ H _{7-n}	
3.11	H	COOC ₃ H _{7-i}	
3.12	H	COOC ₆ H _{13-n}	
3.13	4-F	COOC ₂ H ₅	
3.14	6-F	COOC ₂ H ₅	
3.15	5-F	COOC ₂ H ₅	
3.16	H	COSCH ₃	P. F. 131-132°C
3.17	4-F	COSCH ₃	P. F. 138-140°C
3.18	H	COOH	P. F. 232-233°C
3.19	4-F	COOH	P. F. 224-226°C
3.20	5-F	COOH	P. F. 232-235°C
3.21	6-F	COOH	P. F. 222-223°C
3.22	4,6-di-F	COOH	
3.23	4,5,6-tri-F	COOH	
3.24	5-F	CN	
3.25	4-F	CO-Cl	P. F. 75-78°C

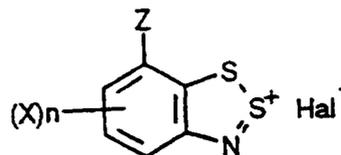
ES 2 168 121 T3

TABLA 4
Compuestos de la fórmula



Compuesto N°.	(X) _n	Z	T	Datos físicos
4.1	4-F	COOCH ₃	H	P. F. 163-165°C
4.2	5-F	COOCH ₃	H	
4.3	6-F	COOCH ₃	H	
4.4	4,6-di-F	COOCH ₃	H	
4.5	4,5-di-F	COOCH ₃	H	
4.6	5,6-di-F	COOCH ₃	H	
4.7	4,5,6-tri-F	COOCH ₃	H	P. F. 171-172°C
4.8	H	COOCH ₃	H	
4.9	H	COOC ₂ H ₅	H	
4.10	H	COOC ₃ H _{7-n}	CH ₃	
4.11	H	COOC ₃ H _{7-i}	terbutilo	
4.12	H	COOC ₆ H _{13-n}	H	
4.13	4-F	COOC ₂ H ₅	H	P. F. 190-191°C
4.14	6-F	COOC ₂ H ₅	H	
4.15	5-F	COOC ₂ H ₅	H	
4.16	H	COSCH ₃	H	
4.17	4-F	COSCH ₃	H	
4.18	H	COOH	CH ₃	
4.19	4-F	COOH	CH ₃	P. F. 190-191°C
4.20	5-F	COOH	C ₂ H ₅	
4.21	6-F	COOH	i-propilo	
4.22	4,6-di-F	COOH	CH ₃	
4.23	4,5,6-tri-F	COOH	bencilo	
4.24	5-F	CN	H	
4.25	H	CHO	H	

TABLA 5
Compuestos de la fórmula VI

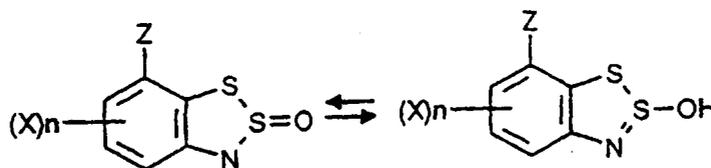


15
20
25
30
35

Compuesto N°.	X	Z	Hal	Datos físicos
5.1	H	COOH	Cl	>250°C
5.2	H	COOCH ₃	Cl	
5.3	H	COOC ₂ H ₅	Cl	
5.4	H	COCl	Cl	
5.5	H	CHO	Cl	
5.6	H	COOH	F	
5.7	6-F	COOH	F	
5.8	6-F	COCl	Cl	
5.9	H	COOC ₃ H _{7-n}	Cl	
5.11	H	COSCH ₃	Cl	
5.12	H	COSC ₂ H ₅	Cl	
5.13	H	CN	Cl	
5.15	6-F	CN	F	
5.16	4-F	COOH	Cl	
5.17	5-F	COOCH ₃	Cl	
5.18	4,6-di-F	COOCH ₃	Cl	
5.19	4,5,6-tri-F	COOH	Cl	
5.21	H	COOCH ₃	ClO ₄	
5.22	H	COOH	ClO ₄	
5.23	H	COOH	BF ₄	

40
45

TABLA 6
Compuestos de la fórmula VII



55
60

Compuesto N°.	X	Z	Datos físicos
6.1	H	COOH	>290°C
6.2	H	COOCH ₃	
6.3	H	COOC ₂ H ₅	
6.4	H	COCl	
6.5	H	CHO	
6.6	H	COOH	

ES 2 168 121 T3

TABLA 6 (Continuación)

Compuesto N°.	X	Z	Datos físicos
6.7	6-F	COOH	
6.8	6-F	COCl	
6.9	H	COOC ₃ H _{7-n}	
6.11	H	COSCH ₃	
6.12	H	COSC ₂ H ₅	
6.13	H	CN	
6.15	6-F	CN	
6.16	4-F	COOH	
6.17	5-F	COOCH ₃	
6.18	4,6-di-F	COOCH ₃	
6.19	4,5,6-tri-F	COOH	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

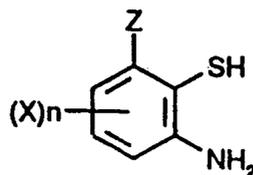
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o el disulfuro del mismo o una sal del mismo,

donde:

X es flúor,

n es 0, 1, 2, ó 3;

Z es CN, CO-A o CS-A,

A es hidrógeno, OR₁, SR₂, y N(R₃)R₄;

R₁ a R₄ son hidrógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena abierta, sustituido o insustituido, que contiene no más de 8 átomos de carbono, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, cíclico, sustituido o insustituido, que contiene no más de 10 átomos de carbono, bencilo o fenetilo sustituidos o insustituidos, un grupo alcanóilo sustituido o insustituido que contiene no más de 8 átomos de carbono, grupo benzoílo sustituido o insustituido, o un radical de heterociclilo sustituido o insustituido; o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, son un radical heterocíclico sustituido o insustituido de 5 ó 6 miembros, que tiene de 1 a 3 heteroátomos O, S, y/o N; excepto un compuesto en el que n es 0 y Z es CN o CONH₂ o COOH.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que:

Z es CN, CO-A o CS-A

A es OR₁, SR₂ o N(R₃)R₄; y donde:

R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, fenoxi, benciloxiaciloxi C₁-C₄, benzoiloxi, hidroxilo, nitro, ciano, alcanóilo C₁-C₄, benzoílo, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁-C₄, bencilóxicarbonilo, amino, aquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, o heterociclilo, alqueno C₃-C₆ que está insustituido o sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno; alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcanóilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos de una vez a tres veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, o nitro, o naftilo, benzoílo, o heterociclilo, que están insustituidos o sustituidos de una vez a tres veces de una manera idéntica o diferente por halógeno, alquilo C₁-C₂, halometilo, o nitro, o

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo; o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, son un anillo de 5 ó 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, O, S y/o N, donde los anillos mencionados están insustituidos o sustituidos una vez a dos veces de una manera idéntica o diferente por halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcóxicarbonilo C₁-C₂.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que:

n es 0 ó 1,

Z es CN o CO-A,

A es OR₁, o SR₂; o N(R₃)R₄; y donde

5 R₁ a R₄ son como se definen para la reivindicación 2.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que:

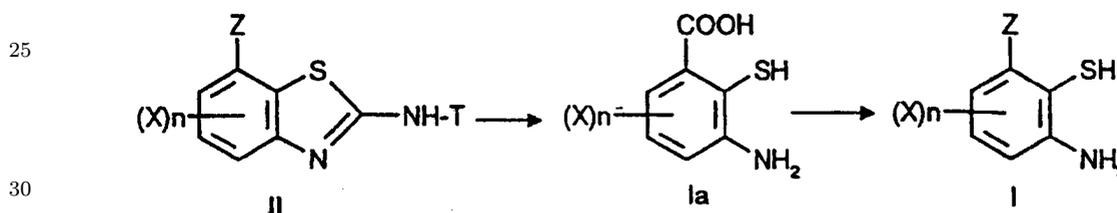
n es 0 ó 1,

10 Z es CN o CO-A,

A es OR₁, o SR₂; y

15 R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo C₁-C₆, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ o alcoxi C₁-C₂, alqueno C₃-C₄ que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, alquino C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, bencilo o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos una vez o dos veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, o nitro.

20 5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo



que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II, en la que

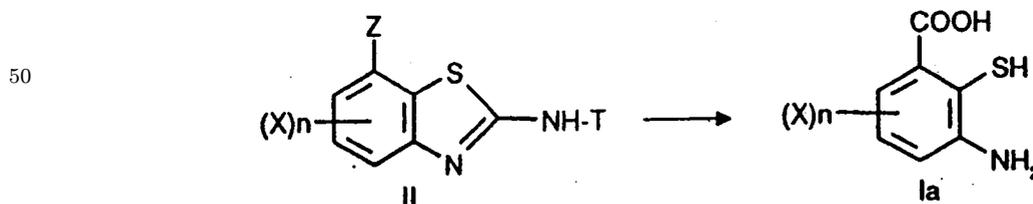
35 X, n, y Z son como se definen para la fórmula I, y en la que

T es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo, o fenetilo sustituidos o insustituidos;

40 con una base acuosa fuerte para dar un compuesto de la fórmula Ia o una sal del mismo, y además hacer reaccionar éste para dar un compuesto de la fórmula I en la que

X, n y Z son como se definen para la fórmula I.

45 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia o una sal del mismo



que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II en la que

X, n y Z son como se definen para la fórmula I, y en la que:

60 T es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo, o fenetilo sustituidos o insustituidos;

con una base acuosa fuerte.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde se utiliza una solución de hidróxido de potasio o solución de hidróxido de sodio como la base.

5

8. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde la reacción se lleva a cabo a 120-150°C bajo una presión de 1-5 bar.

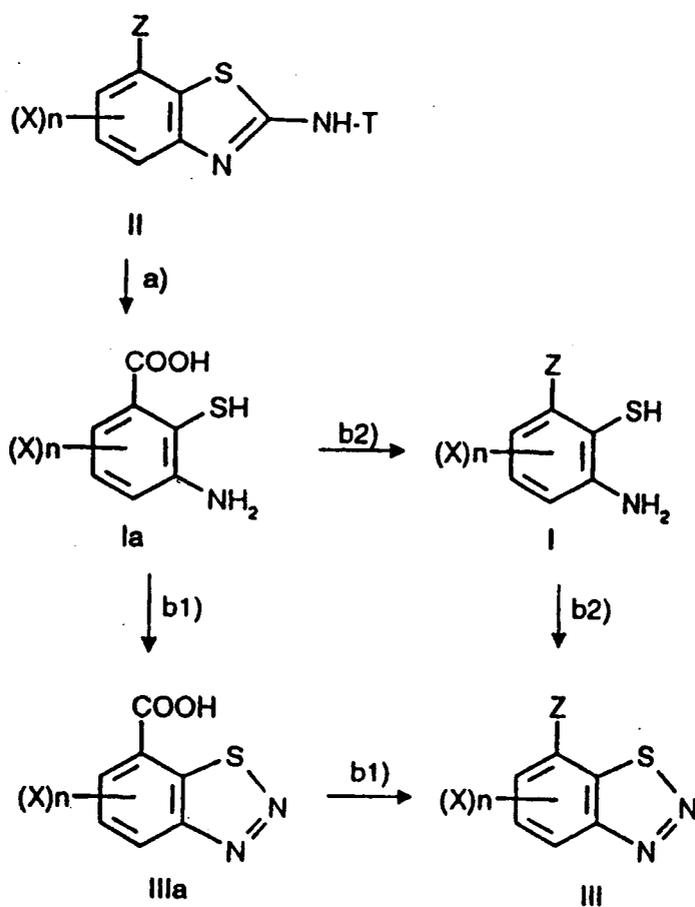
9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula III en la que

10

X, n y Z son como se definen para la fórmula I, y en la que:

T es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo, o fenetilo sustituidos o insustituidos;

15



50

que comprende

55

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II, en la que

X, n y Z son como se definen por la fórmula I, y en la que

T es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo, o fenetilo sustituidos o insustituidos;

60

con una base acuosa fuerte para dar un compuesto de la fórmula Ia o una sal del mismo, y, si se desea, o bien

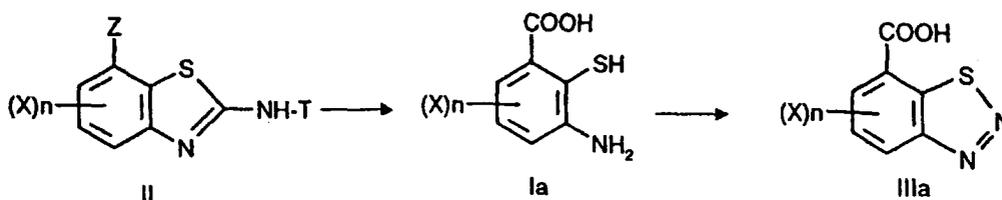
b1) convertirlo en un compuesto de la fórmula III mediante diazotización con ácido nitroso o un nitrito orgánico o inorgánico, y si se desea, convertir éste en un compuesto de la fórmula III; ó

5 b2) convertirlo en un compuesto de la fórmula I y convertir éste en un compuesto de la fórmula III mediante diazotización con ácido nitroso o un nitrito inorgánico u orgánico.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula IIIa:

10

15



20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II en la que:

X, n y Z son como se definen para la fórmula I, y en la que:

25 T es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo, o fenetilo sustituidos o insustituidos;

con una base acuosa fuerte, para dar un compuesto de la fórmula Ia ó una sal del mismo, y convertir éste directamente, sin aislamiento, en un compuesto de la fórmula IIIa mediante diazotización con ácido nitroso o un nitrito inorgánico u orgánico.

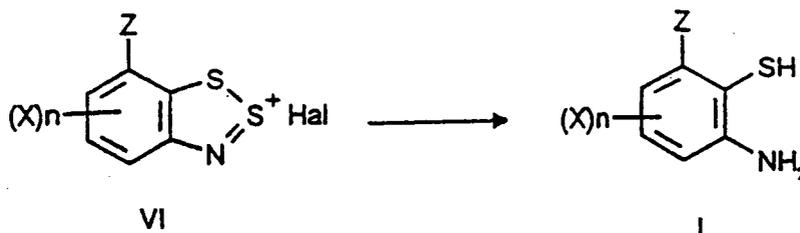
30

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde la primera etapa de reacción se lleva a cabo en solución de hidróxido de potasio a 120-170°C, bajo una presión de 1-5 bar, y donde la diazotización se lleva a cabo con nitrito de sodio.

35 12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I:

40

45



que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula VI, en la que

50

X, n y Z son como se definen para la fórmula I,

bajo condiciones neutras o básicas.

55 13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo

60

ES 2 168 121 T3

Z es CN o CO-A;

A es OR₁, SR₂, o N(R₃)R₄; y en la que

5 R₁ a R₄son como se definen para la reivindicación 2.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que

A es OR₁, ó SR₂; y

10 R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, que es insustituido o sustituido por 1-3 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, o alcoxi C₁-C₂; alqueno C₃-C₄, que es sustituido o no sustituido por 1-3 átomos de halógeno; alquino C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, bencilo o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos una vez o dos veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂,
15 alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, o nitro.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que:

n es 0;

20 T es hidrógeno o metilo;

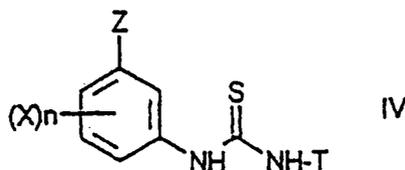
Z es CO-A,

25 A es OR₁; y

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos una vez o dos veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂,
30 haloalcoxi C₁-C₂, o nitro.

19. Un compuesto de la fórmula IV

35



40

o una sal del mismo, en el que

45 X es flúor,

n es 0, 1, 2, ó 3;

Z es CN, CO-A ó CS-A,

50 A es hidrógeno, OR₁, SR₂, y N(R₃)R₄;

R₁ a R₄ son hidrógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena abierta, sustituido o insustituido, que contiene no más de 8 átomos de carbono, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, cíclico, sustituido o insustituido, que contiene no más de 10 átomos de carbono, bencilo o fenetilo sustituidos o insustituidos, un grupo alcanoilo sustituido o insustituido que contiene no más de 8 átomos de carbono, grupo benzoilo sustituido o insustituido, o un radical de heterociclilo sustituido o insustituido; o

55

60 R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, son un radical heterocíclico sustituido o insustituido de 5 ó 6 miembros, que tiene de 1 a 3 heteroátomos O, S, y/o N; excepto un compuesto en el que Z es COOC₂H₅, n es 0 y T es hidrógeno.

20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que

n es 0;

5 T es hidrógeno o metilo;

Z es CO-A,

A es OR₁; y

10 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxí C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo, bencilo o fenetilo, cuyos anillos de fenilo están insustituidos o sustituidos una vez o dos veces por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxí C₁-C₂, haloalcoxí C₁-C₂, o nitro.

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
