

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 499**

51 Int. Cl.:

C07D 239/54 (2006.01)

C07C 307/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2005 E 05763570 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1773787**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos**

30 Prioridad:

22.07.2004 DE 102004035656

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

05.06.2014

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen , DE**

72 Inventor/es:

**LÖHR, SANDRA;
GEBHARDT, JOACHIM;
MAYER, GUIDO;
KEIL, MICHAEL;
SCHMIDT, THOMAS y
WOLF, BERND**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

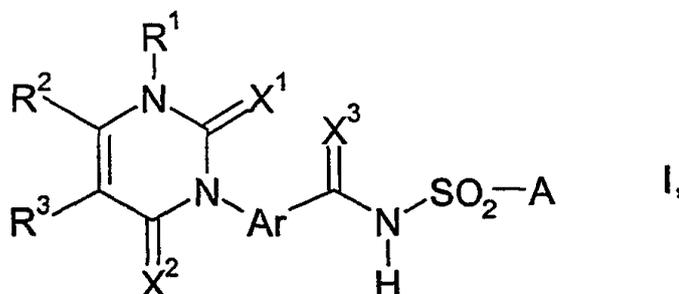
ES 2 465 499 T3

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 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)-uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I



5

en la que las variables tienen los siguientes significados:

R^1 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , haloalquinilo C_3-C_6 , fenilalquilo C_1-C_4 o amino;

10 R^2 y R^3 independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 o haloalquinilo C_3-C_6 ;

X^1 , X^2 y X^3 independientemente entre sí oxígeno o azufre;

Ar fenilo que puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede llevar de uno a tres restos del grupo ciano, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 y

A un resto derivado de una amina primaria o secundaria o NH_2 .

15 Los feniluracilos que llevan en posición meta con respecto al anillo uracilo en el anillo fenilo un heterociclo o un éster insaturado, tioéster o resto amida que está enlazado a través de un átomo de oxígeno o azufre con el anillo fenilo son conocidos por el documento WO 04/056785.

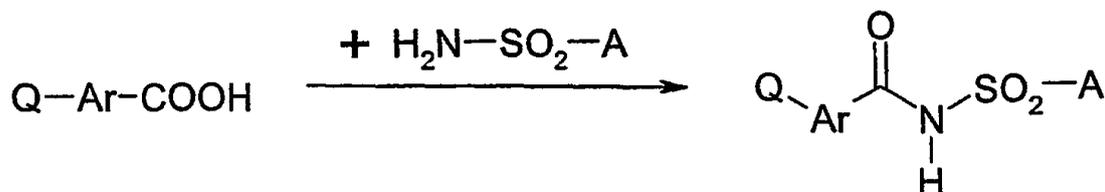
Los 3-feniluracilos de Fórmula general I y los correspondientes tio- y ditiouracilos en principio son conocidos por el documento WO 01/83459.

20 Su preparación se realiza de acuerdo con la enseñanza indicada en el documento WO 01/83459 mediante los siguientes procedimientos A a C.

En los siguientes esquemas A a C, las variables Ar y A, entre otras cosas, tienen los significados que se han mencionado anteriormente, Hal representa halógeno y Q representa un heterociclo eventualmente sustituido:

Procedimiento A:

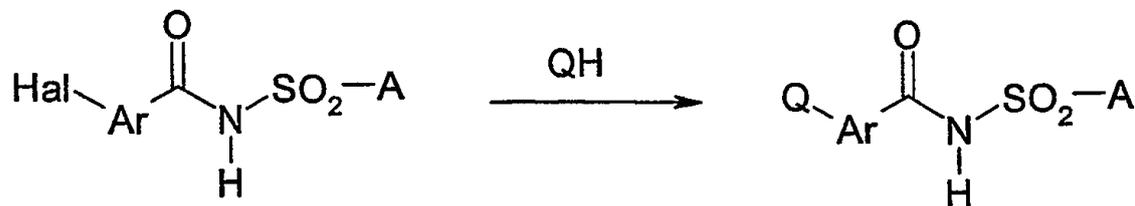
25 Condensación de un ácido benzoico sustituido con una diamida de ácido sulfónico sustituida en presencia de *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) o transformación del ácido carboxílico en su cloruro de ácido y posterior reacción del cloruro de ácido con una diamida de ácido sulfónico de acuerdo con el siguiente esquema A:



30 En esta forma de proceder es desventajoso que el ácido benzoico empleado no se puede obtener hasta la escisión con tribromuro de boro con producción correspondiente de sal a partir del anterior éster. Además, el rendimiento de la condensación con diamidas de ácido sulfónico se encuentra solo entre el 16 y el 45 %. También el rodeo a través de un cloruro de ácido preparado anteriormente conduce, con solo un rendimiento del 26 %, a la diamida de ácido benzoilsulfónico deseada.

Procedimiento B:

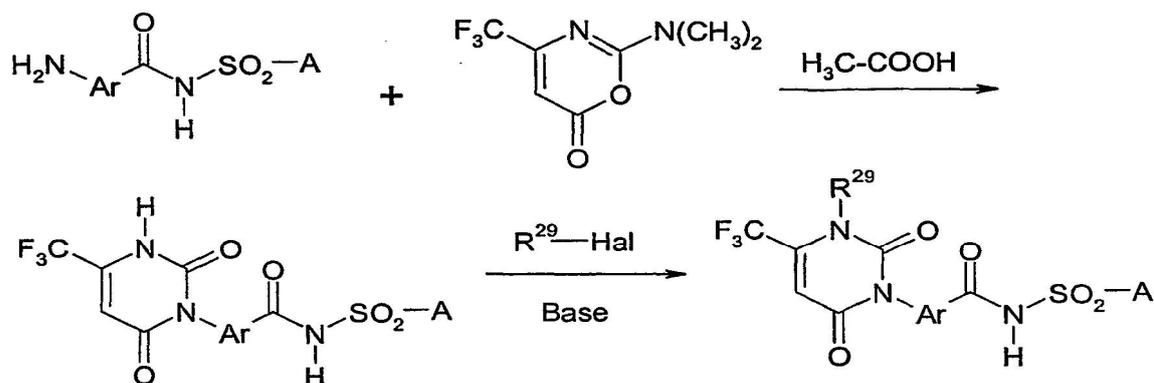
Sustitución de un átomo de halógeno por un resto uracilo, tiouracilo o ditiouracilo de acuerdo con el siguiente esquema B:



- 5 El procedimiento B presenta la desventaja de que el compuesto aromático halogenado empleado se ha de facilitar de forma compleja a través de una reacción de Sandmeyer. Además, la selectividad de la reacción en relación con el resto halógeno con presencia de otros sustituyentes halogenados en Ar es insatisfactoria.

Procedimiento C:

- 10 Reacción de un compuesto de anilina con una oxazinona y alquilación posterior del 3-feniluracilo obtenido en presencia de una base de acuerdo con el siguiente esquema C:



con R^{29} = alquilo, haloalquilo,
cicloalquilo, alquenilo,
haloalquenilo o alquinilo

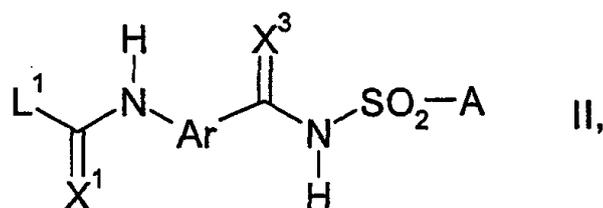
- 15 Es desventajoso que la oxazinona usada se ha de preparar de manera compleja mediante reacción de un éster de ácido aminocrotónico con un cloruro de dialquilcarbamoilo y ciclación posterior con oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo. Este procedimiento tampoco es suficientemente rentable a causa de los materiales de partida empleados y de los pasos de reacción.

- 20 Por tanto, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I que proporcione los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I con elevados rendimientos y buena pureza y que, además, supere las desventajas expuestas del estado de la técnica.

- Además, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un procedimiento sencillo y fácil de manejar para la preparación de carbamatos de Fórmula II que proporcione los carbamatos de Fórmula II con elevados rendimientos y buena pureza.

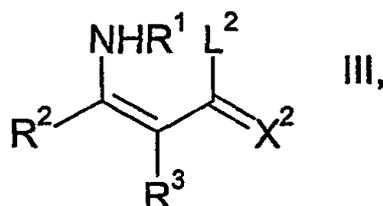
- Además, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I que, adicionalmente, comprenda el procedimiento para la preparación de los carbamatos de Fórmula II.

- 30 Sorprendentemente, se halló que se resuelve este objetivo mediante un procedimiento en el que se hacen reaccionar carbamatos de Fórmula II



en la que las variables X^1 , X^3 , Ar y A tienen los significados que se han mencionado anteriormente y L^1 representa un grupo saliente desplazable de manera nucleófila;

con enaminas de Fórmula III



5

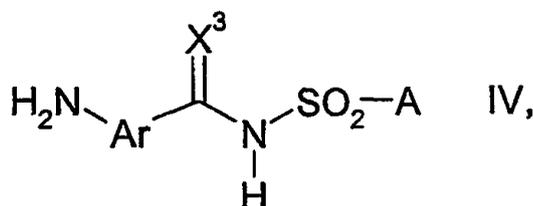
en la que las variables X^2 , R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se han mencionado anteriormente y L^2 representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila.

Por tanto, el objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I que se han definido anteriormente, que comprende la reacción de carbamatos de Fórmula II con una enamina de Fórmula III.

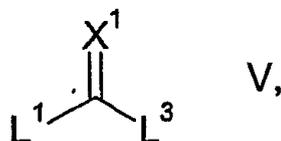
10

A su vez, los carbamatos de Fórmula II, en analogía con procedimientos conocidos del estado de la técnica (por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, 1985, pág. 972-980, así como VIII, pág. 655 y XI parte 2, pág. 10; J. B. Press y col., J. Het. Chem., 23, 6, 1986, pág. 1821-1828; I. Vanthey y col., Tetrahedron Lett. 41, 33, 2000, pág. 6347-6350; M. Belley y col., Synlett, 2, 2001, S. 222-225) se preparan a partir de aminas de Fórmula IV

15



en la X^3 , Ar y A tienen los significados que se han mencionado anteriormente, mediante reacción con un compuesto de Fórmula V



en la que X^1 y L^1 tienen los significados que se han mencionado anteriormente y L^3 representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila.

20

Según esto, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende, preferentemente, también la facilitación de los carbamatos de Fórmula II por esta vía.

Los carbamatos de Fórmula II son nuevos y como productos de partida o intermedios en el procedimiento de acuerdo con la invención asimismo son objeto de la presente invención.

25

Las partes de molécula orgánicas mencionadas en la definición de los sustituyentes R^1 - R^3 , Ar y A o como restos en anillos fenilo representan —al igual que el significado halógeno— conceptos genéricos para enumeraciones individuales de los miembros particulares del grupo, indicando la expresión C_n - C_m la posible cantidad de los átomos de carbono en la parte de la molécula. Todas las cadenas de hidrocarburo, es decir, todas las partes de alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, cianoalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, dialquilamino, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alqueno, haloalqueno, alquenoiloxi, haloalquenoiloxi, alquino, haloalquino, alquinoiloxi, haloalquinoiloxi, alcocalcoxi y alquiltioalcoxi pueden ser de cadena

30

lineal o estar ramificados. Siempre que no se indique de otro modo, los sustituyentes halogenados preferentemente llevan de uno a cinco átomos de halógeno iguales o distintos. El significado halógeno se refiere, respectivamente, a flúor, cloro, bromo o yodo.

Además representan por ejemplo:

- 5 - alquilo C₁-C₄: por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo, *n*-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo;
- alquilo C₁-C₆: alquilo C₁-C₄, tal como se ha mencionado anteriormente, así como, por ejemplo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metil-pentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-3-metilpropilo;
- 10 - alquil-C₁-C₄-carbonilo: por ejemplo metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, 1-metiletilcarbonilo, butilcarbonilo, 1-metilpropilcarbonilo, 2-metilpropilcarbonilo o 1,1-dimetiletilcarbonilo;
- cicloalquilo C₃-C₈ así como las partes de cicloalquilo de cicloalcoxi C₃-C₈: por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;
- 15 - cicloalqueno C₃-C₈: por ejemplo ciclopropen-1-ilo, ciclopropen-2-ilo, ciclobuten-1-ilo, ciclobuten-2-ilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-2,4-dien-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo; ciclohepten-1-ilo, ciclohept-2-en-1-ilo, ciclohept-3-en-1-ilo, cicloocten-1-ilo, ciclooct-2-en-1-ilo, ciclooct-3-en-1-ilo, ciclooct-4-en-1-ilo;
- 20 - heterociclilo de 3 a 6 miembros: un anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene de uno a cuatro heteroátomos iguales o distintos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre, nitrógeno o del grupo NR⁶ (en el que R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆ o alquino C₃-C₆), eventualmente puede presentar uno o dos grupos carbonilo o grupos tiocarbonilo como miembros de anillo y puede estar unido a través de C o N:
- 25 por ejemplo 2-oxiriano, 2-oxetano, 3-oxetano, 2-aziridino, 3-tietano, 1-azetidino, 2-azetidino,
- por ejemplo tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatolano-3-ilo, 1,2-oxatolano-4-ilo, 1,2-oxatolano-5-ilo, tetra-hidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditioalano-3-ilo, 1,2-ditioalano-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolano-2-ilo, 1,3-dioxolano-4-ilo, 1,3-oxatolano-2-ilo, 1,3-oxatolano-4-ilo, 1,3-oxatolano-5-ilo, 1,3-ditioalano-2-ilo, 1,3-ditioalano-4-ilo, 1,3,2-dioxatolano-4-ilo;
- 30 por ejemplo tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo;
- 35 por ejemplo 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5*H*-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5*H*-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, Δ^3 -1,2-ditio-3-ilo, Δ^3 -1,2-ditio-4-ilo, Δ^3 -1,2-ditio-5-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidro-oxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-oxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidro-tiazol-2-ilo, 4,5-dihidro-tiazol-4-ilo, 4,5-dihidro-tiazol-5-ilo, 2,5-dihidro-tiazol-2-ilo, 2,5-dihidro-tiazol-4-ilo, 2,5-dihidro-tiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-2-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-4-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditio-2-ilo, 1,3-ditio-4-ilo, 1,3-oxatol-2-ilo, 1,3-oxatol-4-ilo, 1,3-oxatol-5-ilo, 1,2,3- Δ^2 -oxadiazolin-4-ilo, 1,2,3- Δ^2 -oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^4 -oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^4 -oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^2 -oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^2 -oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^3 -oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^3 -oxadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^2 -

oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4- Δ^2 -oxadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^3 -oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4-oxadiazolin-2-ilo, 1,2,4- Δ^4 -
 tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^4 -tiadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^3 -tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^3 -tiadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^2 -
 tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^2 -tiadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^2 -tiadiazolin-2-ilo, 1,3,4- Δ^2 -tiadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^3 -
 tiadiazolin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolin-2-ilo, 1,2,3- Δ^2 -triazolin-4-ilo, 1,2,3- Δ^2 -triazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-3-ilo,
 1,2,4- Δ^2 -triazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^3 -triazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^3 -triazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^1 -triazolin-2-ilo, 1,2,4-triazolin-3-
 ilo, 3*H*-1,2,4-ditiazol-5-ilo, 2*H*-1,3,4-ditiazol-5-ilo, 2*H*-1,3,4-oxatiazol-5-ilo;

por ejemplo 2,3-dihidro-1*H*-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-
 pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-
 dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1*H*-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-imidazol-1-ilo,
 2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo, 1,2,4- Δ^4 -oxadiazolin-2-ilo, 1,2,4-
 Δ^2 -oxadiazolin-4-ilo, 1,2,4- Δ^3 -oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4- Δ^2 -oxadiazolin-4-ilo, 1,2,4- Δ^5 -tiadiazolin-2-ilo, 1,2,4- Δ^3 -
 tiadiazolin-2-ilo, 1,2,4- Δ^2 -tiadiazolin-4-ilo, 1,3,4- Δ^2 -tiadiazolin-4-ilo, 1,2,3- Δ^2 -triazolin-1-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-
 1-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-4-ilo, 1,2,4- Δ^3 -triazolin-1-ilo, 1,2,4- Δ^1 -triazolin-4-ilo;

por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-
 ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo,
 oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-
 oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-
 tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolilo-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-
 triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo;

por ejemplo pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo;

por ejemplo tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo,
 piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-
 dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo,
 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo,
 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo,
 hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo,
 tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo,
 tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo,
 tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo,
 tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo;

por ejemplo piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo,
 tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo,
 tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo;

por ejemplo 2*H*-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2*H*-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2*H*-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2*H*-3,4-
 dihidropiran-3-ilo, 2*H*-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-piran-6-ilo, 2*H*-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2*H*-3,4-
 dihidrotiopiran-4-ilo, 2*H*-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2*H*-3,4-dihidropiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo,
 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-
 tetrahidropiridin-2-ilo, 2*H*-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2*H*-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2*H*-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2*H*-5,6-
 dihidropiran-5-ilo, 2*H*-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2*H*-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-tiopiran-3-ilo, 2*H*-5,6-
 dihidrotiopiran-4-ilo, 2*H*-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2*H*-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo,
 1,2,5,6 tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-
 tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-
 ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4*H*-piran-2-ilo, 4*H*-piran-3-ilo, 4*H*-piran-4-ilo,
 4*H*-tiopiran-2-ilo, 4*H*-tiopiran-3-ilo, 4*H*-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-
 dihidropiridin-4-ilo, 2*H*-piran-2-ilo, 2*H*-piran-3-ilo, 2*H*-piran-4-ilo, 2*H*-piran-5-ilo, 2*H*-piran-6-ilo, 2*H*-tiopiran-2-
 ilo, 2*H*-tiopiran-3-ilo, 2*H*-tiopiran-4-ilo, 2*H*-tiopiran-5-ilo, 2*H*-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidro-
 piridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidro-piridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo,
 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidro-piridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-
 dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidro-piridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-
 ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidro-piridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-
 dihidropiridin-6-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-
 oxazin-5-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo,
 2*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-
 1,2-oxazin-4-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-
 ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4*H*-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2*H*-3,6-
 dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2*H*-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2*H*-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2*H*-3,6-dihidro-1,2-
 oxazin-6-ilo, 2*H*-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2*H*-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2*H*-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo,
 2*H*-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2*H*-3,4-
 dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-
 tiazin-4-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2*H*-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo,

2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-1,2-tiazin-6-ilo, 6H-1,2-oxazin-3-ilo, 6H-1,2-oxazin-4-ilo, 6H-1,2-oxazin-5-ilo, 6H-1,2-oxazin-6-ilo, 6H-1,2-tiazin-3-ilo, 6H-1,2-tiazin-4-ilo, 6H-1,2-tiazin-5-ilo, 6H-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-tiazin-4-ilo, 6H-1,3-tiazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo;

por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo;

por ejemplo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

- alqueno C₃-C₆: por ejemplo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

- alqueno C₂-C₆: alqueno C₃-C₆ como se ha mencionado anteriormente así como etenilo,

- alqueno C₃-C₆: por ejemplo 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

- alqueno C₂-C₆: alqueno C₃-C₆ como se ha mencionado anteriormente así como etinilo;

60 - haloalquilo C₁-C₄: un resto alquilo C₁-C₄ como se ha mencionado anteriormente que está sustituido parcial o

- completamente por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo;
- 5
- haloalquilo C₁-C₆: haloalquilo C₁-C₄ como se ha mencionado anteriormente, así como por ejemplo 5-fluoropentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 5-yodopentilo, undecafluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo, 6-yodohexilo y dodecafluorohexilo;
 - haloalquenilo C₂-C₆ así como las partes de haloalquenilo de haloalqueniloxi C₂-C₆: un resto alquenilo C₂-C₆ tal como se ha mencionado anteriormente que está sustituido parcial o completamente por flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo, 2-clorovinilo, 2-cloroalilo, 3-cloroalilo, 2,3-dicloroalilo, 3,3-dicloroalilo, 2,3,3-tricloroalilo, 2,3-diclorobut-2-enilo, 2-bromovinilo, 2-bromoalilo, 3-bromoalilo, 2,3-dibromoalilo, 3,3-dibromoalilo, 2,3,3-tribromoalilo o 2,3-dibromobut-2-enilo;
 - haloalquinilo C₃-C₆ así como las partes de haloalquinilo de haloalquiniloxi C₃-C₆: un resto alquinilo C₃-C₆ tal como se ha mencionado anteriormente que está sustituido parcial o completamente por flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo, 1,1-difluoro-prop-2-in-1-ilo, 3-yodo-prop-2-in-1-ilo, 4-fluorobut-2-in-1-ilo, 4-clorobut-2-in-1-ilo, 1,1-difluorobut-2-in-1-ilo, 4-yodobut-3-in-1-ilo, 5-fluoropent-3-in-1-ilo, 5-yodopent-4-in-1-ilo, 6-fluorohex-4-in-1-ilo o 6-yodohex-5-in-1-ilo;
 - cianoalquilo C₁-C₄: por ejemplo cianometilo, 1-cianoet-1-ilo, 2-cianoet-1-ilo, 1-cianoprop-1-ilo, 2-cianoprop-1-ilo, 3-cianoprop-1-ilo, 1-cianoprop-2-ilo, 2-cianoprop-2-ilo, 1-cianobut-1-ilo, 2-cianobut-1-ilo, 3-cianobut-1-ilo, 4-cianobut-1-ilo, 1-cianobut-2-ilo, 2-cianobut-2-ilo, 1-cianobut-3-ilo, 2-cianobut-3-ilo, 1-ciano-2-metil-prop-3-ilo, 2-ciano-2-metil-prop-3-ilo, 3-ciano-2-metil-prop-3-ilo y 2-ciano-metil-prop-2-ilo;
 - cianoalquilo C₁-C₆ así como las partes de cianoalquilo de cianoalcoxi C₁-C₆: cianoalquilo C₁-C₄ tal como se ha mencionado anteriormente así como 5-cianopentilo, 6-cianohexilo;
 - alcoxi C₁-C₄ por ejemplo metoxi, epoxi, propoxi, 1-metil-etoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxí;
 - alcoxi C₁-C₆: alcoxi C₁-C₄ tal como se ha mencionado anteriormente, así como por ejemplo pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metoxilbutoxi, 1,1-dimetil-propoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-di-metilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;
 - alqueniloxi C₂-C₆: por ejemplo eten-1-iloxi, eten-2-iloxi, prop-1-en-1-iloxi, prop-2-en-1-iloxi, 1-metileteniloxi, buten-1-iloxi, buten-2-iloxi, buten-3-iloxi, 1-metilprop-1-en-1-iloxi, 2-metil-prop-1-en-1-iloxi, 1-metil-prop-2-en-1-iloxi, 2-metil-prop-2-en-1-iloxi, penten-1-iloxi, penten-2-iloxi, penten-3-iloxi, penten-4-iloxi, 1-metil-but-1-en-1-iloxi, 2-metil-but-1-en-1-iloxi, 3-metil-but-1-en-1-iloxi, 1-metil-but-2-en-1-iloxi, 2-metil-but-2-en-1-iloxi, 3-metil-but-2-en-1-iloxi, 1-metil-but-3-en-1-iloxi, 2-metil-but-3-en-1-iloxi, 3-metilbut-3-en-1-iloxi, 1,1-dimetil-prop-2-en-1-iloxi, 1,2-dimetil-prop-1-en-1-iloxi, 1,2-dimetil-prop-2-en-1-iloxi, 1-etil-prop-1-en-2-iloxi, 1-etil-prop-2-en-1-iloxi, hex-1-en-1-iloxi, hex-2-en-1-iloxi, hex-3-en-1-iloxi, hex-4-en-1-iloxi, hex-5-en-1-iloxi, 1-metil-pent-1-en-1-iloxi, 2-metil-pent-1-en-1-iloxi, 3-metil-pent-1-en-1-iloxi, 4-metil-pent-1-en-1-iloxi, 1-metil-pent-2-en-1-iloxi, 2-metil-pent-2-en-1-iloxi, 3-metil-pent-2-en-1-iloxi, 4-metil-pent-2-en-1-iloxi, 1-metil-pent-3-en-1-iloxi, 2-metil-pent-3-en-1-iloxi, 3-metil-pent-3-en-1-iloxi, 4-metil-pent-3-en-1-iloxi, 1-metil-pent-4-en-1-iloxi, 2-metil-pent-4-en-1-iloxi, 3-metil-pent-4-en-1-iloxi, 4-metil-pent-4-en-1-iloxi, 1,1-dimetil-but-2-en-1-iloxi, 1,1-dimetil-but-3-en-1-iloxi, 1,2-dimetil-but-1-en-1-iloxi, 1,2-dimetil-but-2-en-1-iloxi, 1,2-dimetil-but-3-en-1-iloxi, 1,3-dimetil-but-1-en-1-iloxi, 1,3-dimetilbut-2-en-1-iloxi, 1,3-dimetil-but-3-en-1-iloxi, 2,2-dimetil-but-3-en-1-iloxi, 2,3-dimetil-but-1-en-1-iloxi, 2,3-dimetil-but-2-en-1-iloxi, 2,3-dimetil-but-3-en-1-iloxi, 3,3-dimetil-but-1-en-1-iloxi, 3,3-dimetilbut-2-en-1-iloxi, 1-etil-but-1-en-1-iloxi, 1-etil-but-2-en-1-iloxi, 1-etil-but-3-en-1-iloxi, 2-etil-but-1-en-1-iloxi, 2-etil-but-2-en-1-iloxi, 2-etil-but-3-en-1-iloxi, 1,1,2-trimetil-prop-2-en-1-iloxi, 1-etil-1-metil-prop-2-en-1-iloxi, 1-etil-2-metil-prop-1-en-1-iloxi y 1-etil-2-metil-prop-2-en-1-iloxi;
 - alquiniloxi C₃-C₆: por ejemplo prop-1-in-1-iloxi, prop-2-in-1-iloxi, but-1-in-1-iloxi, but-1-in-3-iloxi, but-1-in-4-iloxi, but-2-in-1-iloxi, pent-1-in-1-iloxi, pent-1-in-3-iloxi, pent-1-in-4-iloxi, pent-1-in-5-iloxi, pent-2-in-1-iloxi, pent-2-in-4-iloxi, pent-2-in-5-iloxi, 3-metil-but-1-in-3-iloxi, 3-metil-but-1-in-4-iloxi, hex-1-in-1-iloxi, hex-1-in-3-iloxi, hex-1-in-4-iloxi, hex-1-in-5-iloxi, hex-1-in-6-iloxi, hex-2-in-1-iloxi, hex-2-in-4-iloxi, hex-2-in-5-iloxi, hex-2-in-6-iloxi, hex-3-in-1-iloxi, hex-3-in-2-iloxi, 3-metilpent-1-in-1-iloxi, 3-metil-pent-1-in-3-iloxi, 3-metil-pent-1-in-4-iloxi, 3-metil-pent-1-in-5-iloxi, 4-metil-pent-1-in-1-iloxi, 4-metil-pent-2-in-4-iloxi y 4-metil-pent-2-in-5-iloxi;
 - haloalcoxi C₁-C₄: un resto alcoxi C₁-C₄ tal como se ha mencionado anteriormente, que está sustituido parcial o completamente por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo fluorometoxi, difluorometoxi,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

- trifluorometoxi, clorodifluorometoxi, bromodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromometoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoro-etoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-brometoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi y nonafluorobutoxi;
- haloalcoxi C₁-C₆: haloalcoxi C₁-C₄ tal como se ha mencionado anteriormente, así como, por ejemplo, 5-fluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 5-bromopentoxi, 5-yodopentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluorohexoxi, 6-clorohexoxi, 6-bromohexoxi, 6-yodohexoxi y dodecafluorohexoxi;
 - alcoxi-C₁-C₄-alcoxi C₂-C₄: alcoxi C₂-C₄ sustituido, tal como se ha mencionado anteriormente, por alcoxi C₁-C₄, es decir por ejemplo para 2-(metoxi)etoxi, 2-(etoxi)etoxi, 2-(propoxi)-etoxi, 2-(1-metiletoxi)etoxi, 2-(butoxi)etoxi, 2-(1-metilpropoxi)-etoxi, 2-(2-metil-propoxi)etoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)etoxi, 2-(metoxi)-propoxi, 2-(etoxi)-propoxi, 2-(propoxi)propoxi, 2-(1-metiletoxi)propoxi, 2-(butoxi)-propoxi, 2-(1-metilpropoxi)propoxi, 2-(2-metilpropoxi)propoxi, 2-(1,1-di-metiletoxi)-propoxi, 3-(metoxi)propoxi, 3-(etoxi)propoxi, 3-(propoxi)-propoxi, 3-(1-metiletoxi)-propoxi, 3-(butoxi)propoxi, 3-(1-metilpropoxi)-propoxi, 3-(2-metilpropoxi)-propoxi, 3-(1,1-dimetiletoxi)propoxi, 2-(met-oxi)butoxi, 2-(etoxi)butoxi, 2-(propoxi)butoxi, 2-(1-metiletoxi)-butoxi, 2-(butoxi)-butoxi, 2-(1-metilpropoxi)-butoxi, 2-(2-metilpropoxi)-butoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)butoxi, 3-(metoxi)butoxi, 3-(etoxi)-butoxi, 3-(propoxi)butoxi, 3-(1-metiletoxi)butoxi, 3-(butoxi)butoxi, 3-(1-metilpropoxi)butoxi, 3-(2-metilpropoxi)butoxi, 3-(1,1-dimetiletoxi)butoxi, 4-(metoxi)-butoxi, 4-(etoxi)butoxi, 4-(propoxi)butoxi, 4-(1-metiletoxi)-butoxi, 4-(butoxi)butoxi, 4-(1-metilpropoxi)butoxi, 4-(2-metilpropoxi)butoxi y 4-(1,1-dimetil-etoxi)butoxi;
 - alcoxi-C₁-C₄-carbonilo: por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-metiletoxicarbonilo, butoxi-carbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo o 1,1-dimetiletoxicarbonilo;
 - alquiltio C₁-C₄: por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio y 1,1-dimetileiltio;
 - alquiltio C₁-C₆: alquiltio C₁-C₄ tal como se ha mencionado anteriormente, así como, por ejemplo pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio y 1-etil-2-metilpropiltio;
 - alquil-C₁-C₄-sulfinilo (alquil-C₁-C₄-S(=O)-): por ejemplo metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, 1-metiletilsulfinilo, butilsulfinilo, 1-metilpropilsulfinilo, 2-metilpropil-sulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo;
 - alquil-C₁-C₄-sulfonilo (alquil-C₁-C₄-S(=O)₂): por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo;
 - alquil-C₁-C₄-amino: por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, 1-metiletilamino, butilamino, 1-metilpropilamino, 2-metilpropilamino, 1,1-dimetiletilamino;
 - di-(alquil-C₁-C₄)-amino: por ejemplo, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-dipropilamino, *N,N*-di-(1-metiletil)amino, *N,N*-dibutilamino, *N,N*-di-(1-metilpropil)amino, *N,N*-di-(2-metilpropil)amino, *N,N*-di-(1,1-dimetiletil)-amino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-metil-*N*-(1-metiletil)amino, *N*-butil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-(1-metilpropil)amino, *N*-metil-*N*-(2-metilpropil)amino, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-propilamino, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)amino, *N*-butil-*N*-etilamino, *N*-etil-*N*-(1-metil-propil)amino, *N*-etil-*N*-(2-metilpropil)amino, *N*-etil-*N*-(1,1-dimetiletil)amino, *N*-(1-metiletil)-*N*-propilamino, *N*-butil-*N*-propilamino, *N*-(1-metilpropil)-*N*-propilamino, *N*-(2-metilpropil)-*N*-propilamino, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-propilamino, *N*-butil-*N*-(1-metiletil)amino, *N*-(1-metiletil)-*N*-(1-metilpropil)amino, *N*-(1-metiletil)-*N*-(2-metilpropil)amino, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-(1-metiletil)amino, *N*-butil-*N*-(1-metilpropil)amino, *N*-butil-*N*-(2-metilpropil)amino, *N*-butil-*N*-(1,1-dimetiletil)amino, *N*-(1-metilpropil)-*N*-(2-metilpropil)amino, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-(1-metilpropil)amino y *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-(2-metilpropil)amino;
 - (alquil-C₁-C₄-amino)carbonilo: por ejemplo metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 1-metiletil-aminocarbonilo, butilaminocarbonilo, 1-metilpropilaminocarbonilo, 2-metilpropilaminocarbonilo o 1,1-dimetiletilaminocarbonilo;
 - di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo: por ejemplo *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N,N*-di-(1-metiletil)aminocarbonilo, *N,N*-dipropilaminocarbonilo, *N,N*-dibutilaminocarbonilo, *N,N*-di-(1-metilpropil)aminocarbonilo, *N,N*-di-(2-metilpropil)aminocarbonilo, *N,N*-di-(1,1-dimetiletil)aminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-(1-metiletil)aminocarbonilo, *N*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-(1-metil-propil)aminocarbonilo, *N*-metil-*N*-(2-metilpropil)aminocarbonilo, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)aminocarbonilo, *N*-butil-*N*-etilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-(1-metil-propil)aminocarbonilo, *N*-etil-*N*-(2-metilpropil)aminocarbonilo, *N*-etil-*N*-(1,1-

5 dimetiletil)aminocarbonilo, *N*-(1-metiletil)-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-butil-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-(1-metilpropil)-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-(2-metil-propil)-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-propilaminocarbonilo, *N*-butil-*N*-(1-metiletil)aminocarbonilo, *N*-(1-metiletil)-*N*-(1-metilpropil)-aminocarbonilo, *N*-(1-metiletil)-*N*-(2-metilpropil)aminocarbonilo, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-(1-metiletil)aminocarbonilo, *N*-butil-*N*-(1-metilpropil)-aminocarbonilo, *N*-butil-*N*-(2-metilpropil)aminocarbonilo, *N*-butil-*N*-(1,1-dimetiletil)aminocarbonilo, *N*-(1-metilpropil)-*N*-(2-metilpropil)aminocarbonilo, *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-(1-metilpropil)aminocarbonilo o *N*-(1,1-dimetiletil)-*N*-(2-metilpropil)aminocarbonilo.

Todos los anillos fenilo preferentemente están no sustituidos o llevan de uno a tres átomos de halógeno y/o un grupo nitro, un resto ciano y/o uno o dos sustituyentes metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

10 En una forma de realización particularmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, las variables R^1 , R^2 y R^3 presentan respectivamente, en solitario o en combinación, los siguientes significados:

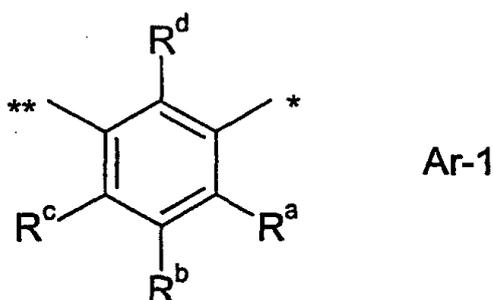
15 R^1 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_3-C_6 , haloalquino C_3-C_6 o fenilalquilo C_1-C_4 ;
de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,
de forma particularmente preferente hidrógeno, metilo o etilo,
de forma especialmente preferente metilo;
de forma igualmente preferente hidrógeno, amino o alquilo C_1-C_4 ,
de forma particularmente preferente hidrógeno, amino, metilo o etilo,
de forma especialmente preferente amino o metilo;
20 de forma igualmente preferente hidrógeno, amino o alquilo C_1-C_4 ,
de forma particularmente preferente hidrógeno o amino,
de forma especialmente hidrógeno;

25 R^2 hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ,
de forma particularmente preferente hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo, de forma especialmente preferente trifluorometilo;

30 R^3 hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,
de forma particularmente preferente hidrógeno.

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, X^1 , X^2 y X^3 se refieren, respectivamente, a oxígeno.

El grupo indicado Ar se refiere, preferentemente, a un grupo de Fórmula general Ar-1



35 representando

* el enlace de Ar con el grupo $C(X^3)$, representando X preferentemente oxígeno;
** indica el enlace de Ar con el átomo de nitrógeno directamente adyacente; y
 R^a , R^b , R^c y R^d independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, ciano o haloalquilo C_1-C_4 .

40 En una forma de realización particularmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, las variables R^a , R^b , R^c y R^d presentan respectivamente, en solitario o en combinación, los siguientes significados:

45 R^a hidrógeno, halógeno o ciano,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro o ciano, de forma muy preferente hidrógeno, cloro o ciano, de forma extraordinariamente preferente hidrógeno o cloro;

R^b hidrógeno;

R^c hidrógeno o halógeno,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor o cloro, de forma muy preferente hidrógeno o flúor, de forma

extraordinariamente preferente flúor;

R^d hidrógeno.

5 El resto A indicado, derivado de una amina primaria o secundaria, por norma general representa un grupo de Fórmula -NR⁴R⁵, en la que las variables R⁴ y R⁵ presentan, independientemente entre sí, los siguientes significados:

R⁴, R⁵ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆,
 pudiendo estar sustituidos los tres restos mencionados en último lugar por un resto seleccionado del grupo CN, NO₂, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, formilo, alquil-C₁-C₄-carbonilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, (alquil-C₁-C₄-amino)carbonilo, (dialquil-C₁-C₄-amino)carbonilo, alquil-C₁-C₄-sulfinilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 6 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno y un grupo NR⁶,
 10 representando R⁶ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆; o
 fenilo que a su vez puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede llevar de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, (alquil-C₁-C₄)amino, (dialquil-C₁-C₄)amino, trifluorometilsulfonilo, formilo o alcoxi-C₁-C₄-carbonilo;
 15 haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₃-C₆;
 cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 6 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno y un grupo NR⁶,
 representando R⁶ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆;
 20 fenilo o naftilo;
 pudiendo estar a su vez los cinco restos mencionados en último lugar cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo y naftilo parcial o completamente halogenados y/o pudiendo llevar de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, (alquil-C₁-C₄)amino, (dialquil-C₁-C₄)amino, trifluorometilsulfonilo, formilo o alcoxi-C₁-C₄-carbonilo o fenoxi; o
 25

R⁴ y R⁵ forman conjuntamente un heterociclo de nitrógeno de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que puede presentar uno o dos grupos carbonilo, grupos tiocarbonilo y/o uno o dos otros heteroátomos seleccionados de O, S, N y un grupo NR⁶ como miembros del anillo,
 30 representando R⁶ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆,
 y que a su vez puede estar sustituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y/o haloalquilo C₁-C₄.

Ha resultado particularmente ventajoso para el procedimiento de acuerdo con la invención que A se refiera a un grupo de Fórmula -NR⁴R⁵, en la que los sustituyentes R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí,
 35 hidrógeno o alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido a su vez por un sustituyente seleccionado del grupo halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, fenilo, que a su vez puede llevar de uno a tres restos del grupo halógeno o alcoxi C₁-C₄, furilo, tienilo y 1,3-dioxolano; preferentemente halógeno, ciano y alcoxi C₁-C₄;
 40 de forma muy preferente halógeno.

En una forma de realización preferente de la invención, A representa un grupo de Fórmula -NR⁴R⁵, en la que los sustituyentes R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

En una forma de realización particularmente preferente de la invención, A representa un grupo de Fórmula -NR⁴R⁵, en la que

45 R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, de forma especialmente preferente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, de forma muy preferente alquilo C₁-C₆, de forma particularmente preferente metilo; y

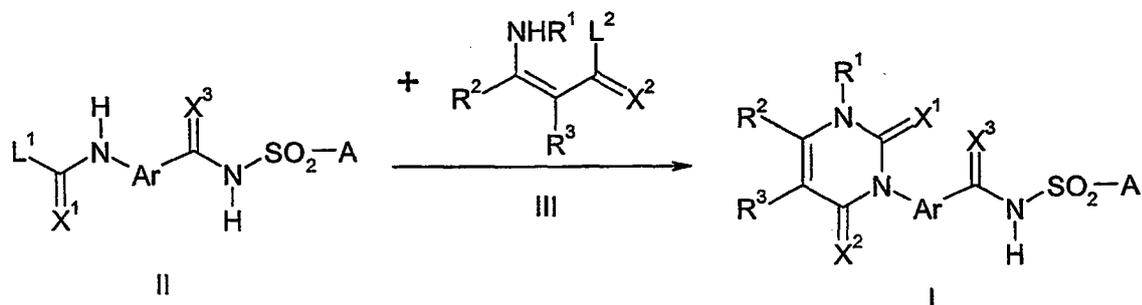
50 R⁵ alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo, de forma especialmente preferente alquilo C₁-C₆, de forma muy preferente alquilo C₁-C₄.

Las etapas del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden llevar a cabo en recipientes de reacción adecuados para esto de forma tanto discontinua como continua.

En caso de una forma de proceder discontinua se emplearán habitualmente calderas de agitación y reactores de agitación. Estos están equipados, por norma general, para evacuación del calor de la reacción con cambiadores de calor adecuados o una refrigeración por camisa. La realización continua de las etapas de reacción de acuerdo con la invención se realiza asimismo en los reactores habituales para esto, por ejemplo, en calderas de agitación, cascadas de calderas de agitación y reactores tubulares, prefiriéndose reactores con escaso retomezclado.
 55

La cantidad de disolvente o diluyente por norma general se selecciona de tal manera que las mezclas de reacción permanecen fluidas durante la reacción.

Los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I se preparan mediante la reacción de un carbamato de Fórmula II con una enamina de Fórmula III:



Las variables X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 así como Ar y A tienen los significados que se han mencionado anteriormente, de forma especialmente preferente los significados mencionados como preferentes en la descripción.

L^1 representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente a alcoxi C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 , de forma particularmente preferente a alcoxi C_1-C_6 .

L^2 representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila; preferentemente a alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alquiltio- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alqueniloxi C_2-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_6 , alquiniloxi C_3-C_6 , haloalquiniloxi C_3-C_8 , cicloalquiloxi C_3-C_8 , cianoalcoxi C_1-C_6 o benciloxi, que a su vez en el anillo fenilo puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede estar sustituido por uno a tres restos del grupo ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y alquiltio C_1-C_4 ; preferentemente a alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alqueniloxi C_2-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_6 , alquiniloxi C_3-C_6 o haloalquiniloxi C_3-C_6 ; de forma muy particularmente preferente alcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alqueniloxi C_2-C_6 o alquiniloxi C_3-C_6 ; de forma extraordinariamente preferente a alcoxi C_1-C_6 .

Esta reacción de los carbamatos de Fórmula II con enaminas de Fórmula III se realiza habitualmente a temperaturas por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo de 25 °C a 200 °C, preferentemente de 90 °C a 190 °C, de forma particularmente preferente de 100 °C a 140 °C en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base (compárese por ejemplo con el documento WO 99/31091).

La presión de la reacción es de importancia secundaria para el éxito del procedimiento de acuerdo con la invención y puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 MPa a 1 MPa (500 mbar a 10 bar). Preferentemente se lleva a cabo la reacción en el intervalo de la presión normal, es decir, en el intervalo de 0,09 a 0,12 MPa (0,9 a 1,2 bar).

El tiempo de reacción necesario para la reacción por norma general se encuentra en el intervalo de 1 h a 24 h y especialmente en el intervalo de 2 h a 8 h.

La reacción se puede llevar a cabo básicamente en sustancia. Preferentemente, sin embargo, se hacen reaccionar los carbamatos de Fórmula II con las enaminas de Fórmula II en un disolvente orgánico. Básicamente son adecuados todos los disolventes que son capaces de disolver los carbamatos de Fórmula II y las enaminas de Fórmula II al menos parcialmente y preferentemente por completo en las condiciones de reacción. Son disolventes preferentes los disolventes próticos polares.

Son disolventes adecuados hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano y mezclas de alcanos C_5-C_8 , hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, *o*-, *m*- y *p*-xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno, éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de *terc*-butilmetilo, dioxano, éter de dimetilo de dietilenglicol, anisol y tetrahydrofurano, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *terc*-butanol, ésteres de ácido carboxílico tales como acetato de butilo, así como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona; de forma particularmente preferente dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona.

Se pueden usar también mezclas de los disolventes mencionados.

Como bases en general se consideran compuestos orgánicos tales como hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio, óxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio,

5 carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y carbonato de cesio así como hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de sodio, compuestos organometálicos, en particular alquilos de metal alcalino tales como metililitio, butililitio y pentililitio, alcoholatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como metanolato de litio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, *terc*-butanolato de potasio, *terc*-pentanolato de potasio y dimetoximagnesio, además bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y *N*-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas tales colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina así como aminas bicyclicas. Se prefieren en particular hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo así como alcoholatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo.

Las bases en general se emplean en exceso, de forma particularmente preferente con 1,1 a 3 equivalentes en relación con el carbamato de Fórmula II, pero se pueden usar también como disolvente. Puede ser ventajoso añadir la base de forma desplazada a lo largo de un periodo de tiempo.

15 Preferentemente se emplean las bases con 1,1 a 2,4 equivalentes, de forma muy preferente con 2,2 a 2,4 equivalentes, de forma particularmente preferente con 2,3 equivalentes en relación con el carbamato II.

Los eductos en general se hacen reaccionar unos con otros en cantidades equimolares. Puede ser ventajoso emplear un componente en un exceso en relación con el otro componente. Preferentemente se emplearán los compuestos en una proporción molar II : III en el intervalo de 1,5 : 1 a 1 : 1,5, de forma particularmente preferente de 1 : 1 a 1 : 1,2, de forma especialmente preferente 1 : 1.

20 Preferentemente se retirarán los compuestos L¹-H y L²-H formados durante la reacción de los carbamatos de Fórmula II con las enaminas de Fórmula III durante la reacción parcialmente de la mezcla de reacción, especialmente cuando en el caso de los compuestos L¹-H y L²-H se trate de un alcohol C₁-C₄ tal como metanol o etanol. Para esto, de forma en sí conocida se llevará a cabo la reacción a una temperatura y a una presión a las que los compuestos L¹-H y L²-H eventualmente se eliminan por destilación como azeótropo con el disolvente de la mezcla de reacción. Eventualmente, para la compensación se introducirá en la reacción disolvente fresco o el disolvente eliminado mediante destilación con los compuestos L¹-H y L²-H después un empobrecimiento eventualmente por destilación de los compuestos L¹-H y L²-H se devolverá a la reacción.

25 Por estos motivos es ventajoso que el disolvente empleado presente un punto de ebullición de al menos 10 °C, especialmente de al menos 30 °C por encima del punto de ebullición de los compuestos L¹-H y L²-H formados durante la reacción (respectivamente a presión normal).

30 De forma apropiada se lleva a cabo la reacción de los carbamatos de Fórmula II con las enaminas de Fórmula III en un aparato que está provisto de, al menos, un dispositivo de destilación o rectificación, por ejemplo una columna de destilación que, por un lado, permite una eliminación por destilación de los compuestos L¹-H y L²-H, eventualmente junto con disolvente y posibilita, al mismo tiempo, una separación y devolución del disolvente eliminado mediante destilación eventualmente con los compuestos L¹-H y L²-H.

35 Para la reacción, los compuestos II y III se pueden poner en contacto entre sí de forma en sí discrecional, es decir, los reactantes y la base se pueden introducir por separado, simultánea o sucesivamente en el recipiente de reacción y hacerse reaccionar. Por ejemplo, los compuestos II y III se pueden disponer en un recipiente de reacción, eventualmente con el disolvente deseado, y ajustarse después a las condiciones deseadas de reacción. Sin embargo, también se puede introducir la cantidad principal o la cantidad total de compuestos II y III, eventualmente en un disolvente en condiciones de reacción en el recipiente de reacción.

40 En una forma de realización preferente de la invención se dispone la cantidad principal, especialmente al menos el 80 % y de forma particularmente preferente la cantidad total o prácticamente la cantidad total (>95 %) de los carbamatos de Fórmula II y a esto se añade en el transcurso de la reacción, por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo de 0,5 a 20 h y especialmente de 1 a 10 h, la cantidad principal, especialmente al menos el 80 % y de forma particularmente preferente la cantidad total o prácticamente la cantidad total (>95 %) de la enamina de Fórmula III en las condiciones de reacción. Para esto se disolverán las enaminas de Fórmula III preferentemente en un disolvente.

45 En otra forma de realización preferente de la invención se disponen los compuestos II y III y entonces se añade a esto la cantidad principal, especialmente al menos el 80 % y de forma particularmente preferente la cantidad total o prácticamente la cantidad total (>95 %) de la base. La reacción se puede completar eventualmente mediante dosificación posterior de base.

50 El aislamiento de los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de la mezcla de reacción se puede realizar de forma en sí conocida.

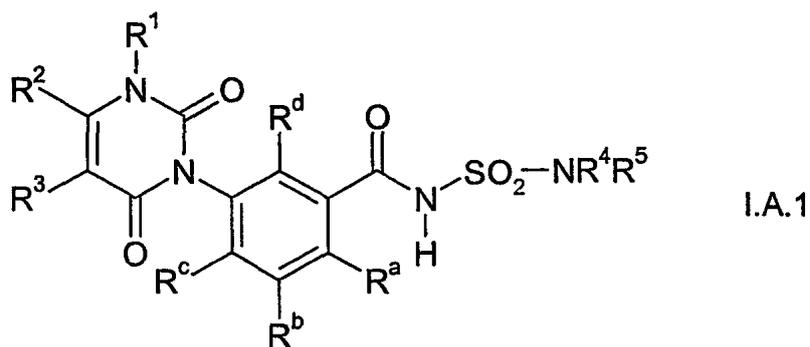
55 Siempre que la reacción se haya llevado a cabo en un disolvente, por norma general se puede concentrar la mezcla de reacción y/o refrigerar y/o añadir un precipitante. Son precipitantes adecuados disolventes en los que los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I al menos a temperaturas por debajo de 25 °C no se disuelven o solo en un grado reducido. A esto pertenecen especialmente hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos, tales como pentano,

hexano, ciclohexano, heptano, petrolétero, tolueno y similares. A la precipitación/cristalización pueden seguir otras medidas de purificación. Si se lleva a cabo la reacción tal como se prefiere en un alcohol, especialmente en metanol o etanol, o en un alquilbenceno, entonces por norma general no es necesaria la adición de un precipitante.

5 Para el tratamiento además es ventajoso ajustar el valor de pH de la mezcla de reacción mediante ácido, preferente mediante ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico a pH < 7. Especialmente es ventajoso que al final el valor de pH de la mezcla de reacción sea < 2.

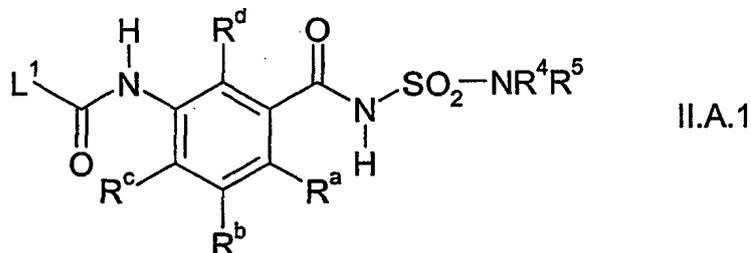
Las enaminas de Fórmula III necesarias para la preparación de los 3-fenil(tiol)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I son conocidas en la bibliografía (por ejemplo, A. Lutz, A. y S. Trotto, J. of Heterocyclic Chem. 1972, 9, 3, 513-522) y se pueden preparar de acuerdo con la bibliografía citada.

10 En particular, por esta vía se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1,



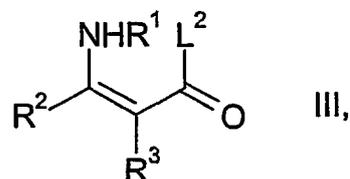
representando R^b y R^d hidrógeno,
al hacerse reaccionar carbamatos correspondientes de Fórmula II.A.1,

15

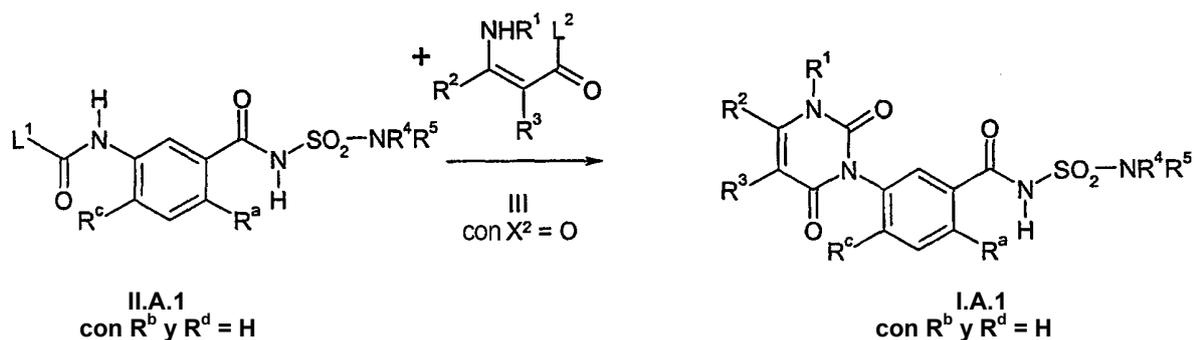


representando R^b y R^d hidrógeno,
con enaminas de Fórmula III

20



representando X² oxígeno:



25

- L¹ representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila,
preferentemente alcoxi C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆,
de forma particularmente preferente alcoxi C₁-C₆,
de forma especialmente preferente alcoxi C₁-C₆,
de forma muy preferente metoxi o etoxi;
- L² representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila;
preferentemente a alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alcoxi-C₂-C₄, alquiltio-C₁-C₄-alcoxi-C₂-C₄,
alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₃-C₆, haloalquiniloxi C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₈, cianoalcoxi
C₁-C₆ o benciloxi,
que a su vez en el anillo fenilo puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede estar sustituido
por uno a tres restos del grupo ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquiltio C₁-C₄;
preferentemente a alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alcoxi-C₂-C₄, alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi
C₂-C₆, alquiniloxi C₃-C₆ o haloalquiniloxi C₃-C₆;
de forma muy preferente a alcoxi C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alcoxi-C₂-C₄, alqueniloxi C₂-C₆ o alquiniloxi C₃-C₆;
de forma extraordinariamente preferente a alcoxi C₁-C₆.

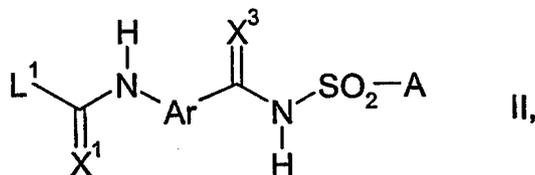
A este respecto, se prefiere la preparación especialmente de 3-fenil-uracilos de Fórmula I.A.1 con R^b y R^d =
hidrógeno en los que las variables R¹, R², R³, R^a, R^c así como R⁴ y R⁵ respectivamente, en solitario así como en
combinación entre sí, tienen los siguientes significados:

- R¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆,
haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄;
de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
de forma particularmente preferente hidrógeno, metilo o etilo,
de forma especialmente preferente metilo;
de forma igualmente preferente hidrógeno, amino o alquilo C₁-C₄,
de forma particularmente preferente hidrógeno, amino, metilo o etilo,
de forma especialmente preferente amino o metilo;
de forma igualmente preferente hidrógeno, amino o alquilo C₁-C₄,
de forma particularmente preferente hidrógeno o amina,
de forma especialmente preferente hidrógeno;
- R² hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
de forma particularmente preferente hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo, de forma
especialmente preferente trifluorometilo;
- R³ hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
de forma particularmente preferente hidrógeno.
- R^a hidrógeno, halógeno o ciano,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro o ciano,
de forma muy preferente hidrógeno, cloro o ciano,
de forma extraordinariamente preferente hidrógeno o cloro,
de forma muy extraordinariamente preferente hidrógeno;
- R^c hidrógeno o halógeno,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor o cloro,
de forma muy preferente hidrógeno o flúor,
de forma extraordinariamente preferente flúor;
- R⁴ y R⁵ independientemente entre sí
hidrógeno o alquilo C₁-C₆, que a su vez puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del
grupo halógeno, ciano y alcoxi C₁-C₄, preferentemente halógeno;
- de forma especialmente preferente
- R⁴ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆,
de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
de forma particularmente preferente alquilo C₁-C₄,
de forma extraordinariamente preferente metilo; y
- R⁵ alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo,
de forma muy preferente alquilo C₁-C₆,
de forma particularmente preferente alquilo C₁-C₄.

En particular se pueden preparar 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I, en la que

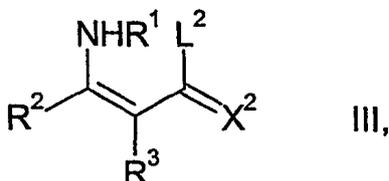
R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆, fenilalquilo C₁-C₄ o amino;

al hacerse reaccionar carbamatos de Fórmula II



teniendo las variables X¹, X³, Ar y A los significados que se han mencionado anteriormente y representando L¹ un grupo saliente desplazable de forma nucleófila,

con enaminas de Fórmula III



representando R¹ hidrógeno, teniendo las variables X², R² y R³ los significados que se han mencionado anteriormente y representando L² un grupo saliente desplazable de forma nucleófila; y al alquilar el 3-fenil(tio)uracilo y -ditiouracilo de Fórmula I, representando R¹ hidrógeno, a continuación

15 - con un agente de alquilación de Fórmula VI



en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y

20 L⁴ un grupo saliente desplazable de forma nucleófila; hasta dar los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄;

o

- al aminorar con un agente de aminación de Fórmula VII



25 en la que L⁵ representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, hasta dar 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I, en la que R¹ representa NH₂.

30 Para la preparación de los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I, en la que R¹ representa hidrógeno, se cumplen las condiciones de reacción que se han mencionado anteriormente, en particular que se han mencionado anteriormente como preferentes.

L⁴ en el agente de alquilación de Fórmula VI representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente a halógeno, sulfato de hidrógeno, sulfato de alquilo C₁-C₆, sulfato, alquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, haloalquil-C₁-C₆-sulfoniloxi o fenilsulfoniloxi, estando sustituido una o varias veces el anillo fenilo eventualmente con halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,

35 de forma particularmente preferente halógeno, sulfato de hidrógeno, alquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, haloalquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, *p*-clorofenilsulfoniloxi, *p*-bromofenilsulfoniloxi o *p*-nitrofenilsulfoniloxi, de forma especialmente preferente cloro, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi.

40 L⁵ en el agente de aminación de Fórmula VII representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente a halógeno, sulfato de hidrógeno, alquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, haloalquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi o feniloxi,

estando sustituido una o varias veces el anillo fenilo, eventualmente con halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,

de forma particularmente preferente halógeno, sulfato de hidrógeno, alquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, haloalquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, *p*-clorofenilsulfoniloxi, *p*-bromofenilsulfoniloxi o *p*-nitrofenilsulfoniloxi, de forma especialmente preferente cloro, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi.

El procedimiento para la alquilación o la aminación del compuesto I con R¹ = hidrógeno es sorprendente en el sentido de que se habría esperado la formación de *N*-alquilsufonamidas correspondientes o mezclas de *N*-alquilsufonamidas o (tio)uracilos o ditiouracilos sustituidos con *N*-alquilo. Se sabe que las diamidas de ácido sulfúrico se alquilan de forma sencilla con diésteres de ácido sulfúrico o ésteres de ácido arensulfónico en presencia de una base, véase, por ejemplo, R. Sowada, J. Prakt. Chem. 25, 88 (1964). En el caso de diamidas de ácido sulfúrico trisustituidas es conocida la formación de diamidas de ácido sulfúrico tetrasustituidas, véase B. Unterhalt, E. Seebach, Arch. Pharm. 314, 51 (1981). De igual manera se pueden alquilar diamidas de ácido sulfúrico en las que la función amida ya lleva un resto acilo, véase, K. C. C. Bancroft y col., J. Heterocycl. Chem. 15, 1521 (1978); A. Martínez y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (21), 3133 (1999). Por tanto, el experto habría esperado —a causa de la capacidad sencilla de alquilación de la cadena lateral de sulfamida— la alquilación preferente en el átomo de nitrógeno de sulfonamida o al menos la formación de productos dialquilados.

La *N*-alquilación del compuesto I en el átomo libre de nitrógeno de (tio)uracilo se consigue de forma en sí conocida para uracilos mediante reacción del compuesto I con R¹ = hidrógeno con un agente de alquilación R¹-L⁴ (VI), como está descrito por ejemplo en el documento US 4.943.309, a cuya divulgación para la alquilación de esta manera se hace referencia en su totalidad.

Son agentes de alquilación preferentes alquil-C₁-C₄-halogenuros, sulfatos de di-alquilo C₁-C₄, ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácido fenilsulfónico, estando sustituido el resto fenilo una o dos veces eventualmente con halógeno, nitro o alquilo C₁-C₆. Son agentes de alquilación particularmente preferentes agentes de metilación o agentes de etilación tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de etilo, ésteres de metilo o ésteres de etilo de ácido alquil-C₁-C₆-sulfónico o los ésteres de metilo o etilo de los ácidos fenilsulfónicos que se han mencionado anteriormente. Un agente de metilación muy particularmente preferente es sulfato de dimetilo.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se puede emplear el agente de alquilación tanto en cantidad equimolar en relación con el compuesto I como en cantidad subestequiométrica o cantidad sobreestequiométrica. Habitualmente se emplea al menos una cantidad equimolar de agente de alquilación VI en relación con el compuesto I. Las proporciones molares en las que se emplean el compuesto I con R¹ = hidrógeno a agente de alquilación VI, se encuentran por norma general en el intervalo de 1:1 a 1:3, preferentemente 1:1,1 a 1:1,3 para la proporción de compuesto I a agente de alquilación VI.

Habitualmente se lleva a cabo la alquilación en presencia de una base. Como base se consideran básicamente todos los compuestos que están en disposición de desprotonar el átomo de nitrógeno de lactama. Son bases adecuadas, por ejemplo, las bases mencionadas en relación con la preparación del compuesto I mediante reacción de II con III. Preferentemente, la base está seleccionada de hidróxidos de metal alcalino y alcalinotérreo tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio, óxidos de metal alcalino y alcalinotérreo tales como óxido de calcio, carbonatos de metal alcalino y alcalinotérreo tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de cinc o carbonato de bario. En una forma de realización particularmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se emplea como base hidróxido de sodio o carbonato de potasio.

La base se puede emplear en cantidad subestequiométrica, sobreestequiométrica o equimolar en relación con el compuesto I. Preferentemente se emplea al menos una cantidad equimolar de base, en relación con el compuesto I. La cantidad de base por norma general no ascenderá a más de 1,3 moles, en relación con 1 mol del compuesto I.

La reacción de los compuestos I con R¹ = hidrógeno con el agente de alquilación de Fórmula VI se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente. Como disolvente para estas reacciones se usan —dependiendo del intervalo de temperaturas— hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, tolueno, xileno, hidrocarburos alifáticos y aromáticos clorados tales como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenceno, 1,2-, 1,3- o 1,4-diclorobenceno, clorotoluenos, diclorotoluenos, éteres de dialquilo de cadena abierta tales como éter de dietilo, éter de di-*n*-propilo, éter de di-*n*-isopropilo, éter de metil-*terc*-butilo, éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, éter de glicol tales como éter de dimetilglicol, éter de dietilglicol, dimetiléter de dietilenglicol, éter de dietilo de dietilenglicol, alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisopropilcetona, metilisobutilcetona, butanona, carbonatos tales como carbonato de dietilo y carbonato de etileno, *N,N*-dialquilamidas tales como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida, *N*-alquillactamas, tales como *N*-metilpirrolidona, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, tetraalquillureas tales como tetrametilurea, tetraetilurea, tetrabutilureas, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea o mezclas de estos disolventes. Se prefieren como disolventes *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, acetona, diclorometano, tetrahidrofurano,

tolueno o mezclas de estos disolventes.

Preferentemente se lleva a cabo la alquilación del compuesto I a temperaturas entre -5 °C y 100 °C, preferentemente a temperaturas entre 0 °C y 80 °C y especialmente a temperaturas entre 20 °C y 50 °C. El experto puede establecer el tiempo de reacción de forma en sí habitual mediante procedimientos rutinarios tales como cromatografía en capa fina o HPLC.

La adición del compuesto I, agente de alquilación VI y base se puede realizar de forma separada, simultánea o sucesiva.

Ventajosamente se puede llevar a cabo el procedimiento de varios pasos para la preparación del compuesto I con R¹ ≠ hidrógeno también como reacción de un recipiente. En caso de la reacción del carbamato de Fórmula II con la enamina de Fórmula III con R¹ = hidrógeno en presencia de un exceso de base se produce en primer lugar la sal de uracilo que a continuación sin aislamiento o purificación se hace reaccionar con el agente de alquilación de Fórmula VI. Después se termina la reacción en el intervalo indicado de temperaturas.

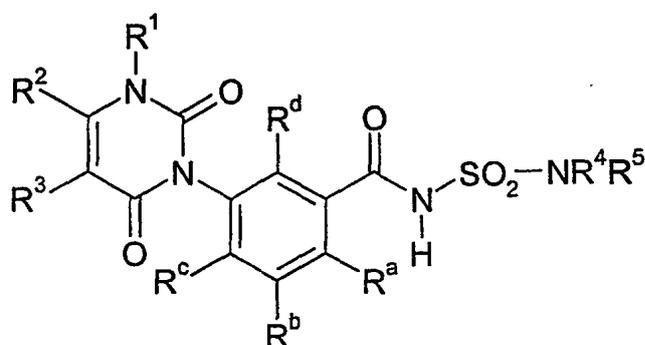
En otra variante del procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo la reacción también en un sistema multifásico acuoso, preferentemente en presencia de catalizadores de transferencia de fases tales como sales de amonio cuaternario o sales de fosfonio. Las sales de amonio cuaternario adecuadas comprenden cloruros, bromuros, fluoruros o tetrafluoroboratos de tetraalquil-(C₁-C₁₈)-amonio tales como cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, tetrafluoroborato de tetrabutilamonio, cloruros, bromuros o fluoruros de *N*-benciltrialquil-(C₁-C₁₈)-amonio, tales como cloruro de benciltrietilamonio, preferentemente bromuro de tetrabutilamonio o yoduro de tetrabutilamonio. Son sales de fosfonio adecuadas por ejemplo cloruro o bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro o bromuro de tetraalquil-(C₁-C₁₈)-fosfonio tales como bromuro de tetrabutilfosfonio. Por norma general se emplea el catalizador de transferencia de fases en una cantidad de hasta el 20 % en moles, preferentemente entre el 1 y el 15 % en moles y especialmente entre el 2 y el 12 % en moles en relación con el compuesto I con R¹ = hidrógeno.

El sistema multifásico comprende una fase acuosa y al menos una fase líquida orgánica. Además, en el transcurso de la reacción pueden aparecer también fases sólidas. La fase acuosa preferentemente es una solución de hidróxidos o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo en agua. Con respecto a los hidróxidos o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo adecuados se hace referencia a lo dicho anteriormente. De forma particularmente preferente se emplean hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, en especial hidróxido de sodio. Preferentemente, para la fase orgánica se consideran hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, eventualmente halogenados, éteres cíclicos o de cadena abierta o mezclas de los mismos, haciéndose referencia en relación con los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, eventualmente halogenados, éteres cíclicos o de cadena abierta a lo dicho anteriormente. En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, el sistema multifásico está compuesto de una solución acuosa de hidróxido de sodio como fase acuosa y de tolueno y tetrahidrofurano o diclorometano y tetrahidrofurano como fase orgánica.

En el caso del uso de un sistema multifásico se puede disponer por ejemplo el compuesto I en uno de los disolventes orgánicos o mezclas de disolventes que se han mencionado anteriormente. Después se añade la solución acuosa a la base, el agente de alquilación VI y el catalizador de transferencia de fases con entremezclado y entonces se termina la reacción en el intervalo de temperaturas mencionado.

La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, a presión reducida o presión aumentada, eventualmente con gas inerte de forma continua o discontinua.

En particular, por esta vía se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1



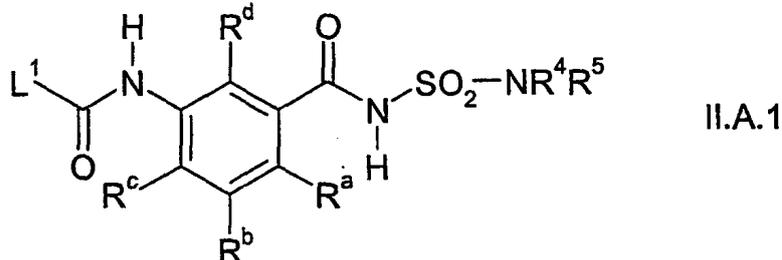
I.A.1

representando

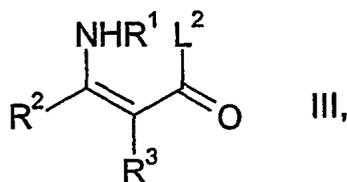
R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y

R^b y R^d hidrógeno,

al hacerse reaccionar los carbamatos correspondientes de Fórmula II.A.1



5 representando R^b y R^d hidrógeno,
con enaminas de Fórmula III



representando

10 R¹ hidrógeno; y
X² oxígeno,

y al alquilar el 3-feniluracilo producido de este modo de Fórmula I.A.1,
representando R¹, R^b y R^d hidrógeno, a continuación

15 al alquilar con un agente de alquilación de Fórmula VI,



en la que

20 R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y

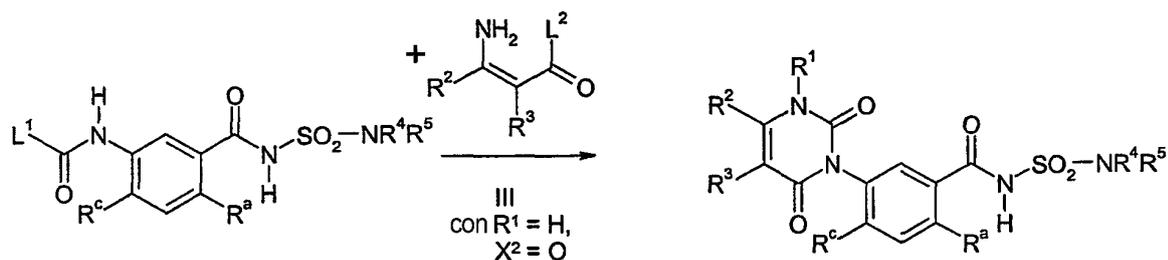
L⁴ un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente con los significados mencionados anteriormente como preferentes;

25 hasta dar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1,
representando

R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y

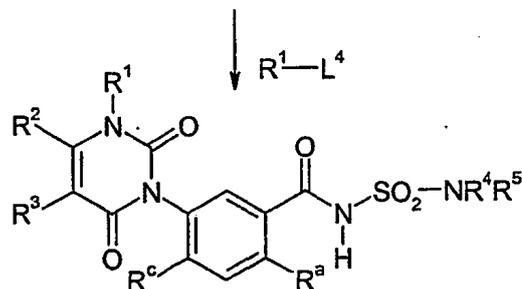
R^b y R^d hidrógeno:

30



II.A.1
con R^b y $R^d = H$

I.A.1
con R^1, R^b y $R^d = H$



I.A.1
con R^b y $R^d = H$

5

10 L^1 representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente alcoxi C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alcoxi C_1-C_6 , de forma especialmente preferente alcoxi C_1-C_6 , de forma muy preferente metoxi o etoxi;

15 L^2 representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila; preferentemente alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alquiltio- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alqueniloxi C_2-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_6 , alquiniloxi C_3-C_6 , haloalquiniloxi C_3-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_8 , cianoalquiloxi C_1-C_6 o benciloxi, que a su vez en el anillo fenilo puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede estar sustituido por uno a tres restos del grupo ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y alquiltio C_1-C_4 ; preferentemente alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alqueniloxi C_2-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_6 , alquiniloxi C_3-C_6 o haloalquiniloxi C_3-C_6 ; de forma muy preferente alcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_4 -alcoxi- C_2-C_4 , alqueniloxi C_2-C_6 o alquiniloxi C_3-C_6 ; de forma extraordinariamente preferente alcoxi C_1-C_6 .

25 A este respecto, se prefiere la preparación especialmente de aquellos 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1 con R^b y $R^d = H$ en los que las variables R^1, R^2, R^3, R^a, R^c así como R^4 y R^5 , respectivamente en solitario así como en combinación entre sí, tienen los siguientes significados:

30 R^1 alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , haloalquinilo C_3-C_6 o fenilalquilo C_1-C_4 ; de forma muy preferente alquilo C_1-C_4 , de forma particularmente preferente metilo o etilo, de forma especialmente preferente metilo;

35 R^2 hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , de forma particularmente preferente hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo, de forma especialmente preferente trifluorometilo;

40 R^3 hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , de forma particularmente preferente hidrógeno.

R^a hidrógeno, halógeno o ciano, de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro o ciano, de forma muy preferente hidrógeno, cloro o ciano,

de forma extraordinariamente preferente hidrógeno o cloro,
de forma muy extraordinariamente preferente hidrógeno;

- 5 R^c hidrógeno o halógeno,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor o cloro,
de forma muy preferente hidrógeno o flúor,
de forma extraordinariamente preferente flúor;
- 10 R⁴ y R⁵ independientemente entre sí
hidrógeno o alquilo C₁-C₆, que a su vez puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del
grupo halógeno, ciano y alcoxi C₁-C₄, preferentemente halógeno;
de forma especialmente preferente
R⁴ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆,
de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
15 de forma particularmente preferente alquilo C₁-C₄,
de forma extraordinariamente preferente metilo; y
R⁶ alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo,
de forma muy preferente alquilo C₁-C₆,
20 de forma particularmente preferente alquilo C₁-C₄.

La inclusión del grupo amino en el anillo (tio)uracilo o anillo ditiouracilo se consigue, sorprendentemente, basándose en procedimientos conocidos para la inclusión del grupo amino en el nitrógeno de uracilo. Tales procedimientos están descritos, por ejemplo, en el documento DE 196 52431, a cuya divulgación para la aminación electrófila por la presente se hace referencia en su totalidad. Como agentes de aminación adecuados de Fórmula VII se considera, por ejemplo, 1-aminox-2,4-dinitrobenceno u *O*-mesitilensulfonilhidroxilamina.

Eventualmente se realiza la reacción en presencia de una base. Como base se consideran todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Son bases adecuadas, por ejemplo, las bases mencionadas en relación con la preparación del compuesto I mediante reacción de II con III. Son bases preferentes alcoholatos de metal alcalino, en particular alcoholatos de litio, sodio o potasio tales como metilato de sodio, etilato de sodio, metilato de litio, metilato de potasio, etilato de potasio, *terc*-butilato de potasio, *terc*-butilato de sodio, isopropilato de sodio, *terc*-pentilato de potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o aminas terciarias, en particular bases amidínicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Por norma general se emplea el compuesto I con R¹ = hidrógeno y la base de forma aproximadamente equimolar.

35 La reacción del compuesto I con R¹ = hidrógeno con un reactivo de aminación de Fórmula VII se realiza por norma general en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos inertes. Los disolventes preferentes para este fin son nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, carbonatos tales como carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo y carbonato de etileno así como amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona. También son adecuados disolventes orgánicos con carácter básico, por ejemplo, las aminas terciarias que se han mencionado anteriormente tales como trialkilaminas y compuestos de piridina.

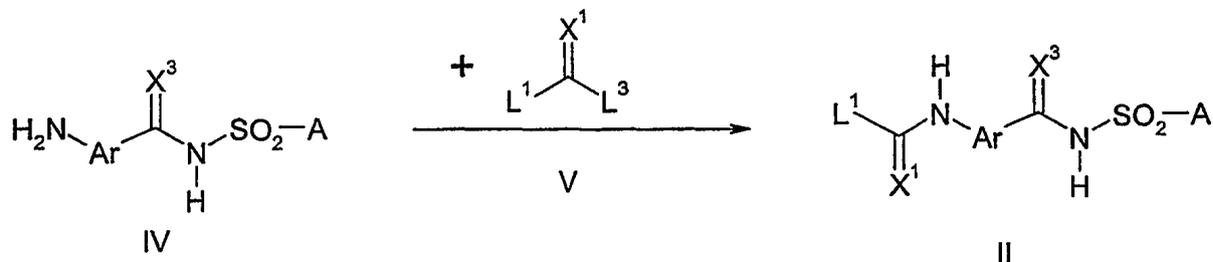
40 Por normal general se llevará a cabo la reacción a temperaturas de 0 a 80 °C, preferentemente entre 10 y 60 °C. Para esto se emplea por norma general el compuesto I con R¹ = hidrógeno y el reactivo de aminación de Fórmula VII de forma aproximadamente equimolar. Sin embargo, también es posible usar uno de los componentes en un mayor exceso, no ascendiendo el exceso preferentemente a más de 50 % en moles en relación con el componente que se encuentra en defecto.

45 La preparación de la mezcla de reacción para la obtención del producto diana I se puede realizar según los procedimientos habituales para ello. Por norma general se eliminará el disolvente usado según procedimientos habituales, por ejemplo, mediante destilación. Entonces se puede recoger el compuesto diana I en un disolvente orgánico no miscible con agua, se extraen las posibles impurezas con agua eventualmente acidificada, se seca y retira el disolvente a presión reducida. Para la purificación adicional se pueden aplicar los procedimientos habituales tales como cristalización, precipitación o cromatografía. En caso del uso de un sistema bifásico por norma general se trabajará mediante extracción.

50 Los compuestos de Fórmula I, en la que uno de los restos X¹, X² o X³ o los restos X¹, X² y X³ se refieren respectivamente a oxígeno, se pueden transformar según procedimientos conocidos mediante tratamiento con agentes de sulfuración en compuestos de Fórmula general I, en la que uno de los restos X¹, X² o X³ o los restos X¹, X² y X³ se refieren respectivamente a azufre. Son ejemplos de agentes de sulfuración adecuados los sulfuros de organofósforo tales como el reactivo de Lawesson, sulfuros de organoestaño o sulfuros de fósforo (V) (véase también J. March, *Advanced Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley Interscience 1985, pág. 794 y bibliografía citada allí). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o en sustancia. Son disolventes adecuados los disolventes inertes que se han mencionado anteriormente así como los disolventes básicos tales como piridina y comparables.

La temperatura requerida para la reacción se encuentra por norma general por encima de la temperatura ambiente y se encuentra especialmente en el intervalo de 50 a 200 °C. Si se lleva a cabo la reacción de la enamina IIII con un isotiocianato I,I en el que el resto X¹ representa azufre, entonces se obtienen directamente los correspondientes 2-tioxouracilos con X¹ = azufre.

- 5 Los carbamatos de Fórmula II necesarios para la preparación de los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I se pueden obtener al hacerse reaccionar una amina de Fórmula IV con un compuesto de Fórmula V:



Las variables X¹, X³, Ar, A y L¹ tienen los significados que se han mencionado anteriormente, de forma especialmente preferente los significados mencionados como preferentes en la descripción.

- 10 L³ representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente a cloro o alcoxi C₁-C₆; de forma particularmente preferente a cloro.

- 15 La reacción de las aminas de Fórmula IV con compuestos de Fórmula V se realiza habitualmente a temperaturas de -10 °C a 160 °C, preferentemente de 0 °C a 130 °C, de forma muy preferente de 25 °C a 130 °C en un disolvente orgánico inerte eventualmente en presencia de una base (por ejemplo Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, 1985, pág. 972-980, así como VIII, pág. 655 y XI parte 2, pág. 10).

- 20 La presión de la reacción es de importancia secundaria para el éxito del procedimiento de acuerdo con la invención y puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 MPa a 1 MPa (500 mbar a 10 bar). Preferentemente se lleva a cabo la reacción en el intervalo de la presión normal, es decir, en el intervalo de 0,09 a 0,12 MPa (0,9 a 1,2 bar).

El tiempo de reacción necesario para la reacción se encuentra por normal general en el intervalo de 1 a 24 h y especialmente en el intervalo de 2 h a 8 h.

- 25 La reacción se puede llevar a cabo básicamente en sustancia. Sin embargo, preferentemente se hacen reaccionar las aminas de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V en un disolvente orgánico. Básicamente son adecuados todos los disolventes que son capaces de disolver los compuestos IV y V al menos parcialmente y preferentemente por completo en las condiciones de reacción.

- 30 Son disolventes adecuados hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano y mezclas de alcanos C₅-C₈, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, *o*-, *m*- y *p*-xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno, éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de *tert*-butilmetilo, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, ésteres de ácido carboxílico tales como acetato de butilo, de forma particularmente preferente hidrocarburos halogenados y éteres.

Se pueden usar también mezclas de los disolventes mencionados.

La reacción de las aminas de Fórmula IV con compuestos de Fórmula V se puede llevar a cabo en presencia de una base, sin embargo no es necesario el empleo de una base.

- 35 Como bases se consideran en general compuestos inorgánicos, tales como hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio, amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio, carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato de potasio y carbonato de calcio, así como hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio así como alcoholatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como metanolato de sodio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, *tert*-butanolato de potasio, *tert*-pentanolato de potasio y dimetoximagnesio, además bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina y *N*-metilmorfolina, piridina, piridinas sustituidas tales como picolina, colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina así como aminas bicíclicas. Se prefieren en particular bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y picolina.

- 45 Las bases se emplean en general en cantidades equimolares, pero se pueden usar también catalíticamente, en exceso o eventualmente como disolvente.

En una variante preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza la reacción de las aminas de Fórmula IV con compuestos de Fórmula V en ausencia de una base.

5 Esta variante preferente de la conducción de la reacción ofrece, entre otras cosas, las ventajas de que se omite un tratamiento complejo después del final de la reacción y la reacción posterior del carbamato II preparado de este modo hasta dar 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos I, preferentemente 3-feniluracilos I.A.1, pudiéndose llevar a cabo también además eventualmente la cloración que se ha mencionado anteriormente del carbamato II, pudiéndose realizar como reacción en un recipiente o necesitando solo un cambio de disolvente.

10 Los eductos se hacen reaccionar entre sí en general en cantidades equimolares. Puede ser ventajoso emplear V en un exceso en relación con IV. Preferentemente se emplearán los compuestos en una proporción molar IV : V en el intervalo de 1,6: 1 a 1: 1,6, especialmente 1: 1,4 a 1: 1.

Preferentemente se retirará el compuesto L³-H formado durante la reacción de las aminas de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V en hasta al menos el 80 % durante la reacción de la mezcla de reacción, especialmente cuando en el caso del compuesto L³-H se trata de un alcohol C₁-C₄ tal como metanol o etanol.

15 Para esto de forma en sí conocida se llevará a cabo la reacción a una temperatura y una presión a las que el compuesto L³-H se elimina mediante destilación eventualmente como azeótropo con el disolvente de la mezcla de reacción. Eventualmente se introducirá para la compensación disolvente fresco en la reacción o el disolvente eliminado mediante destilación con el compuesto L³-H después de empobrecimiento eventualmente por destilación del compuesto L³-H se devolverá a la reacción.

20 Por estos motivos es ventajoso que el disolvente empleado presente un punto de ebullición de al menos 10 °C y especialmente al menos 30 °C por encima del punto de ebullición del compuesto de L³-H formado durante la reacción (respectivamente a presión normal).

25 De forma apropiada se lleva a cabo la reacción de las aminas de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V en un aparato que está provisto de al menos un dispositivo de destilación y rectificación, por ejemplo una columna de destilación que, por un lado, permite una eliminación mediante destilación del compuesto L³-H, eventualmente junto con disolvente, y que, al mismo tiempo, posibilita una separación y devolución del disolvente eliminado mediante destilación eventualmente con el compuesto L³-H.

30 Para la reacción se pueden poner en contacto entre sí las aminas de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V y eventualmente la base de forma en sí discrecional, es decir, los reactantes y eventualmente la base se pueden introducir por separado, simultáneamente o en forma sucesiva en el recipiente de reacción y hacerse reaccionar. Por ejemplo se pueden disponer las aminas IV y los compuestos V en un recipiente de reacción, eventualmente con el disolvente deseado, y después se pueden ajustar las condiciones de reacción deseadas.

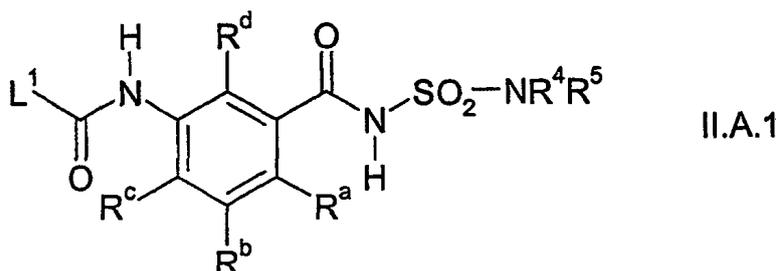
Sin embargo, también se puede introducir la cantidad principal o la cantidad total de amina IV y compuesto V, eventualmente en un disolvente en condiciones de reacción en el recipiente de reacción.

35 En una forma de realización particularmente preferente se dispone la amina IV, a continuación se añade eventualmente la base y después el compuesto V.

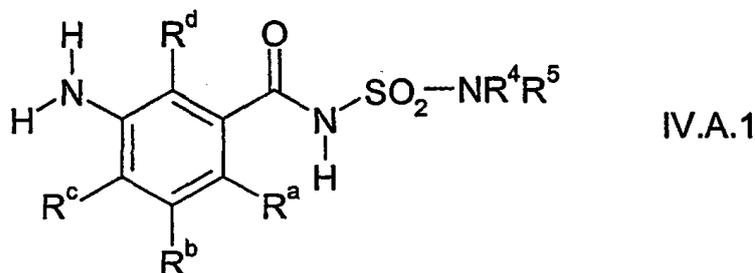
40 En una forma de realización particularmente preferente de la invención se dispone la cantidad principal, especialmente al menos el 80 % y de forma particularmente preferente la cantidad total o prácticamente la cantidad total (> 95 %) de las aminas de Fórmula IV y a esto en el transcurso de la reacción, por ejemplo a lo largo de un periodo de tiempo de 0,5 a 20 h y especialmente de 1 a 10 h, se añade la cantidad principal, especialmente al menos el 80 % y de forma particularmente preferente la cantidad total o prácticamente la cantidad total (> 95 %) de los compuestos de Fórmula V en las condiciones de reacción. Para esto se disolverán los compuestos de Fórmula V preferentemente en un disolvente. Eventualmente después de la adición de los compuestos de Fórmula V se dejará reaccionar posteriormente todavía un cierto tiempo, por ejemplo de 1 a 10 h, especialmente de 2 h a 5 h.

El tratamiento y el aislamiento de los carbamatos de Fórmula II se pueden realizar de forma en sí conocida.

45 En particular, por esta vía se pueden preparar carbamatos de Fórmula II.A.1,

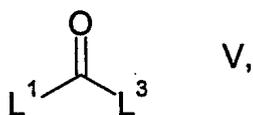


representando R^b y R^d hidrógeno,
al hacerse reaccionar las aminas correspondientes de Fórmula IV.A.1,



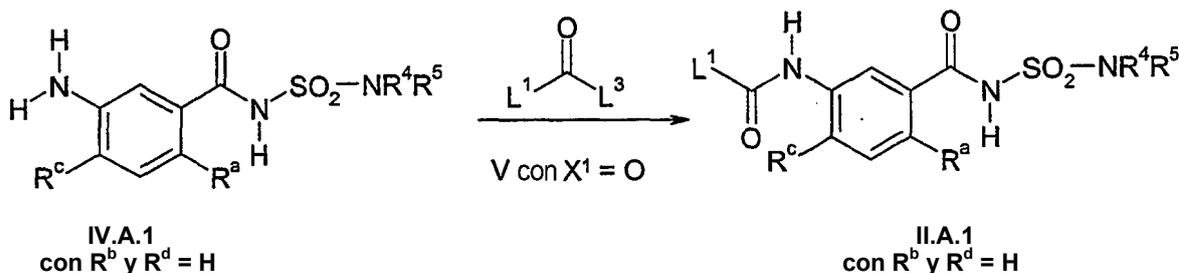
5

representando R^b y R^d hidrógeno,
con compuestos V



representando X¹ oxígeno:

10



15 L³ representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila,
preferentemente a cloro o alcoxi C₁-C₆;
de forma particularmente preferente a cloro.

20 A este respecto se prefiere la preparación especialmente de aquellos carbamatos de Fórmula II.A.1 con R^b y R^d =
hidrógeno en los que las variables L¹, R^a, R^c, así como R⁴ y R⁵, respectivamente en solitario así como en
combinación entre sí, tienen los siguientes significados:

25 L¹ grupo saliente desplazable de forma nucleófila,
preferentemente alcoxi C₁-C₆ o alquilio C₁-C₆, de forma particularmente preferente alcoxi C₁-C₆,
de forma especialmente preferente alcoxi C₁-C₄,
de forma muy preferente metoxi o etoxi;

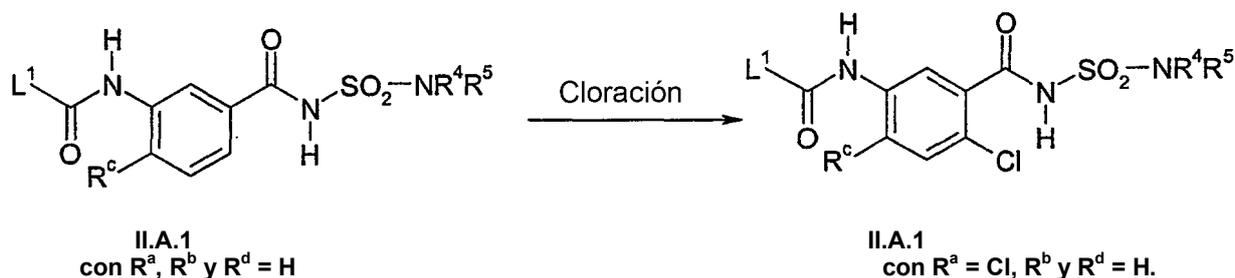
30 R^a hidrógeno, halógeno o ciano,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro o ciano,
de forma muy preferente hidrógeno, cloro o ciano,
de forma extraordinariamente preferente hidrógeno o cloro,
de forma muy extraordinariamente preferente hidrógeno;

35 R^c hidrógeno o halógeno,
de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor o cloro,
de forma muy preferente hidrógeno o flúor,
de forma extraordinariamente preferente flúor;

40 R⁴ y R⁵ independientemente entre sí
hidrógeno o alquilo C₁-C₆, que a su vez puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del
grupo halógeno, ciano y alcoxi C₁-C₄, preferentemente halógeno;
de forma especialmente preferente
R⁴ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆,
de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

- de forma particularmente preferente alquilo C₁-C₄,
de forma extraordinariamente preferente metilo; y
R⁵ alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo,
de forma muy preferente alquilo C₁-C₆,
de forma particularmente preferente alquilo C₁-C₄.
- 5 Las aminas de Fórmula IV necesarias para la preparación de los carbamatos de Fórmula II son conocidas en la bibliografía (por ejemplo, documento WO 04/039768) o se pueden preparar de acuerdo con la bibliografía citada.
- Los compuestos de Fórmula V necesarios para la preparación de los carbamatos de Fórmula II son conocidos en la bibliografía (por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E4, 1983, pág. 6-17) y se pueden adquirir en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con la bibliografía citada.
- 10 Los carbamatos de Fórmula II preparados por esta vía a continuación, en caso deseado, se pueden halogenar en una etapa intermedia antes de la reacción con las enaminas de Fórmula III en el resto Ar.
- Preferentemente, los carbamatos de Fórmula II preparados por esta vía en otra etapa se pueden clorar o bromar en el resto Ar, de forma muy preferente clorar.
- 15 La halogenación se realiza habitualmente a temperaturas de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 70 °C en un disolvente orgánico inerte eventualmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, Buehler, Peason, Survey of Organic Synthesis, Interscience Publishers 1970, pág. 392-404).
- La presión de la reacción es de importancia secundaria para el éxito del procedimiento de acuerdo con la invención y puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 MPa a 1 MPa (500 mbar a 10 bar). Preferentemente se lleva a cabo la reacción en el intervalo de la presión normal, es decir, en el intervalo de 0,09 a 0,12 MPa (0,9 a 1,2 bar).
- 20 El tiempo de reacción necesario para la reacción se encuentra por norma general en el intervalo de 1 a 24 h y especialmente en el intervalo de 3 h a 12 h.
- La reacción se puede llevar a cabo básicamente en sustancia. Sin embargo, preferentemente se hacen reaccionar los carbamatos de Fórmula V con el agente de halogenación en un disolvente orgánico. Básicamente son adecuados todos los disolventes que son capaces de disolver el compuesto V al menos en parte y preferentemente por completo en las condiciones de reacción.
- 25 Son disolventes adecuados hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano y mezclas de alcanos C₅-C₈, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de butilo y clorobenceno, éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de *terc*-butilmetilo, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, dietilcetona y *terc*-butilmetilcetona, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético, ésteres tales como acetato de butilo o carbonato de dimetilo, así como cloruro de sulfurilo, de forma particularmente preferente hidrocarburos halogenados y cloruro de sulfurilo.
- Se pueden usar también mezclas de los disolventes mencionados.
- 35 Los agentes de halogenación necesarios para la halogenación son conocidos en la bibliografía (por ejemplo, Buehler, Peason, Survey of Organic Synthesis, Interscience Publishers 1970, pág. 392-404) o se pueden preparar de acuerdo con la bibliografía citada.
- Como agentes de halogenación se usan, por ejemplo, cloro, *N*-clorosuccinimida, SO₂Cl₂, HCl/H₂O₂, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, bromo, *N*-bromosuccinimida, HBr/H₂O₂ o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.
- 40 La halogenación de los carbamatos de Fórmula II se puede llevar a cabo, dependiendo del agente de halogenación seleccionado, en presencia de un catalizador.
- Como catalizadores se usan, por ejemplo, ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de hierro III, cloruro de estaño IV, cloruro de titanio IV y cloruro de cinc II.
- 45 El agente de halogenación se emplea en general de forma equimolar, pero se puede usar también en defecto, en exceso o eventualmente como disolvente.
- El tratamiento y el aislamiento de los carbamatos halogenados de Fórmula II se pueden realizar de forma en sí conocida.
- Puede ser ventajoso recoger los productos secundarios producidos durante la reacción del reactivo de halogenación mediante adición de una base adecuada parcialmente o por completo.
- 50 En particular, por esta vía se pueden preparar carbamatos para-clorados de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d = hidrógeno,

al clorarse los carbamatos correspondientes de Fórmula II.A.1, siendo R^a , R^b y R^d = hidrógeno:



10 A este respecto se prefiere la cloración especialmente de aquellos carbamatos de Fórmula II.A.1 con R^a , R^b y R^d = hidrógeno, en los que las variables L^1 , R^c así como R^4 y R^5 , respectivamente en solitario así como en combinación entre sí, tienen los siguientes significados:

15 L^1 grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente alcoxi C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alcoxi C_1-C_6 , de forma especialmente preferente alcoxi C_1-C_4 , de forma muy preferente metoxi o etoxi;

20 R^c hidrógeno o halógeno, de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor o cloro, de forma muy preferente hidrógeno o flúor, de forma extraordinariamente preferente flúor;

25 R^4 y R^5 independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , que a su vez puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo
 halógeno, ciano y alcoxi C_1-C_4 , preferentemente halógeno; de forma especialmente preferente
 R^4 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alquilo C_1-C_4 , de forma extraordinariamente preferente metilo; y
 R^5 alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo, de forma muy preferente alquilo C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alquilo C_1-C_4 .

35 La reacción descrita en el presente documento de las aminas de Fórmula IV con compuestos de Fórmula V proporciona los carbamatos de Fórmula II con un elevado rendimiento.

40 Otra forma de realización preferente, por tanto, representa un procedimiento en el que en una primera etapa se hacen reaccionar las aminas de Fórmula IV con compuestos de Fórmula V hasta dar carbamatos de Fórmula II y a continuación se hacen reaccionar los carbamatos de Fórmula II sin aislamiento con las enaminas de Fórmula III hasta dar 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I. Para esto puede ser ventajoso que se retire una parte o la cantidad total del disolvente usado para la preparación del carbamato de Fórmula II y se sustituya por otro disolvente. Sin embargo, en especial se llevará a cabo la reacción de los carbamatos de Fórmula II con las enaminas de Fórmula III en el disolvente usado para la preparación del carbamato de Fórmula II.

45 Se mencionan como especialmente preferentes las siguientes etapas del procedimiento de acuerdo con la invención, aplicándose la preferencia tanto para cada etapa individual como para el procedimiento total. Las formas de realización preferentes de las siguientes etapas son como se ha mencionado anteriormente.

50 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R^1 alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , haloalquinilo C_3-C_6 o fenilalquilo C_1-C_4 ; y R^b y R^d hidrógeno; al hacerse reaccionar carbamatos correspondientes de Fórmula II.A.1, representando R^a cloro y R^b y R^d hidrógeno, con enaminas de Fórmula III, representando R^1 hidrógeno; y X^2 a oxígeno, y al alquilarse el 3-feniluracilo producido de este modo de Fórmula I.A.1, representando R^a cloro y R^1 , R^b y R^d hidrógeno, a continuación con un agente de alquilación de Fórmula VI, en la que R^1 representa alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , haloalquinilo C_3-C_6 o fenilalquilo C_1-C_4 , y L^4 un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, hasta dar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R^1 alquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-

C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno.

5 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno, al hacerse reaccionar carbamatos correspondientes de Fórmula II.A.1, representando R^a cloro y R^b y R^d hidrógeno, con enaminas de Fórmula III, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y refiriéndose X² a oxígeno.

10 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno, al clorarse carbamatos de Fórmula II.A.1, siendo R^a, R^b y R^d = hidrógeno, hasta dar carbamatos para-clorados de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d = hidrógeno,
15 al hacerse reaccionar los mismos a continuación con enaminas de Fórmula III, representando R¹ hidrógeno; y X² a oxígeno y al alquilarse el 3-feniluracilo producido de este modo de Fórmula I.A.1, representando R^a cloro y R¹, R^b y R^d hidrógeno, a continuación con un agente de alquilación de Fórmula VI, en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄ y L⁴ representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila hasta dar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno.

20 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno;
25 al clorarse carbamatos de Fórmula II.A.1, siendo R^a, R^b y R^d = hidrógeno, hasta dar carbamatos para-clorados de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d = hidrógeno y al hacerse reaccionar los mismos a continuación con enaminas de Fórmula III, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄ y X² a oxígeno.

30 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno; al hacerse reaccionar aminas correspondientes de Fórmula IV.A.1, representando R^a, R^b y R^d hidrógeno, con compuestos V,
35 representando X¹ hidrógeno; al clorarse después los carbamatos obtenidos de este modo de Fórmula II.A.1, siendo R^a, R^b y R^d = hidrógeno, hasta dar carbamatos para-clorados de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d = hidrógeno, al hacerse reaccionar los mismos a continuación con enaminas de Fórmula III, representando R¹ hidrógeno; y X² a oxígeno y al alquilarse el 3-feniluracilo producido de este modo de Fórmula I.A.1, representando R^a cloro y R¹, R^b y R^d hidrógeno a continuación con un agente de alquilación de Fórmula VI, en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄ y L⁴ representa un grupo saliente desplazable de forma nucleófila hasta dar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y representando R^b y R^d hidrógeno.

40 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y representando R^b y R^d hidrógeno,
50 al hacerse reaccionar aminas correspondiente de Fórmula IV.A.1, representando R^a, R^b y R^d hidrógeno, con compuestos V, representando X¹ oxígeno; al clorarse entonces los carbamatos obtenidos de este modo de Fórmula II.A.1, siendo R^a, R^b y R^d = hidrógeno, hasta dar carbamatos para-clorados de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d = hidrógeno y al hacerse reaccionar los mismos a continuación con enaminas de Fórmula III, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y X² a oxígeno.

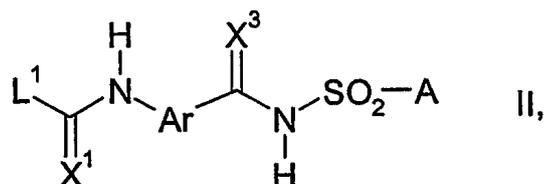
60 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno,
al hacerse reaccionar aminas correspondientes de Fórmula IV.A.1, representando R^a = cloro y R^b y R^d hidrógeno, con compuestos V, representando X¹ oxígeno;
al hacerse reaccionar después los carbamatos obtenidos de este modo de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d

= hidrógeno, con enaminas de Fórmula III, representando R¹ hidrógeno; y X² a oxígeno, y al alquilarse el 3-feniluracilo producido de este modo de Fórmula I.A.1, representando R^a = cloro y R¹, R^b y R^d hidrógeno, a continuación con un agente de alquilación de Fórmula VI, en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄, y L⁴ un grupo saliente desplazable de forma nucleófila hasta dar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno.

En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y R^b y R^d hidrógeno, al hacerse reaccionar aminas correspondientes de Fórmula IV.A.1, representando R^a = cloro y R^b y R^d hidrógeno con compuestos V, representando X¹ oxígeno; y al hacerse reaccionar después los carbamatos obtenidos de este modo de Fórmula II.A.1, siendo R^a = cloro y R^b y R^d = hidrógeno, con enaminas de Fórmula III, representando R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄ y X² a oxígeno.

En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se pueden preparar 3-feniluracilos de Fórmula I.A.1, representando R¹, R^b y R^d hidrógeno, al hacerse reaccionar aminas correspondientes de Fórmula IV.A.1, representando R^a = cloro y R^b y R^d hidrógeno, con compuestos V, representando X¹ oxígeno; y al hacerse reaccionar después los carbamatos producidos de Fórmula II.A.1, representando R^a = cloro y R^b y R^d hidrógeno, con enaminas de Fórmula III, representando R¹ hidrógeno.

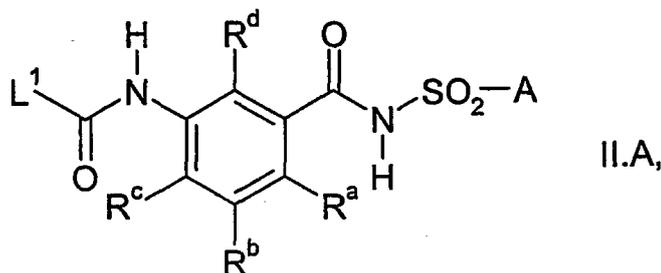
El procedimiento de acuerdo con la invención permite por primera vez la preparación de carbamatos de Fórmula II



teniendo X¹ y X³ así como Ar y A los significados que se han mencionado anteriormente y representando L¹ un grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente a alcoxi C₁-C₆ o alquilitio C₁-C₆, de forma particularmente preferente a alcoxi C₁-C₆.

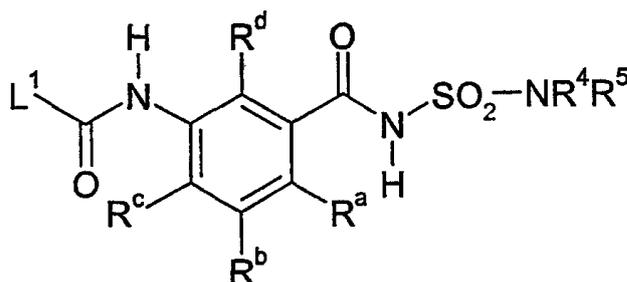
Estos compuestos son nuevos y son asimismo objeto de la presente invención.

Entre los carbamatos de Fórmula II se prefieren aquellos de Fórmula II.A (= carbamatos de Fórmula II, representando X¹ y X³ oxígeno y Ar a Ar-1).



en la que las variables R^a, R^b, R^c y R^d así como A y L¹ tienen los significados que se han mencionado anteriormente.

Son muy particularmente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1 (= carbamatos de Fórmula II, representando X¹ y X³ oxígeno, Ar a Ar-1 y A a NR⁴R⁵)



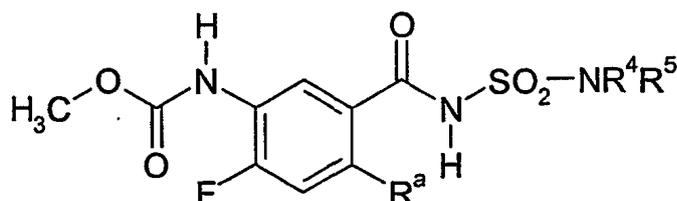
II.A.1,

en la que las variables R^a , R^b , R^c y R^d así como R^4 , R^5 y L^1 tienen los significados que se han mencionado anteriormente.

Entre los carbamatos de Fórmula II.A.1 se prefieren especialmente aquellos en los que las variables L^1 , R^a , R^b , R^c y R^d así como R^4 , R^5 presentan, respectivamente en solitario o en combinación, los siguientes significados:

- 5 L^1 grupo saliente desplazable de forma nucleófila, preferentemente alcoxi C_1-C_6 o alquilitio C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alcoxi C_1-C_6 , de forma especialmente preferente alcoxi C_1-C_4 , de forma muy preferente metoxi o etoxi;
- 10 R^a hidrógeno, halógeno o ciano, de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro o ciano, de forma muy preferente hidrógeno, cloro o ciano, de forma extraordinariamente preferente hidrógeno o cloro;
- 15 R^b hidrógeno;
- R^c hidrógeno o halógeno, de forma especialmente preferente hidrógeno, flúor o cloro, de forma muy preferente hidrógeno o flúor, de forma extraordinariamente preferente flúor;
- 20 R^d hidrógeno;
- 25 R^4 y R^5 independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , que a su vez puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo halógeno, ciano y alcoxi C_1-C_4 , preferentemente halógeno; de forma especialmente preferente
- 30 R^4 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , de forma muy preferente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alquilo C_1-C_4 , de forma extraordinariamente preferente metilo; y R^5 alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo, de forma muy preferente alquilo C_1-C_6 , de forma particularmente preferente alquilo C_1-C_4 .

40 Son extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.a (se corresponden con los carbamatos de Fórmula II con $L^1 = \text{metoxi}$, $X^1, X^3 = \text{oxígeno}$, $\text{Ar} = \text{Ar}-1$ con R^b y $R^d = \text{hidrógeno}$ y $R^c = \text{flúor}$ así como $A = \text{NR}^4\text{R}^5$), especialmente los carbamatos de la Fórmula II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 de la Tabla 1, desempeñando las definiciones de las variables R^a , R^4 y R^5 , no solo en combinación entre sí sino también respectivamente consideradas en solitario, un papel particular para los compuestos de acuerdo con la invención.



II.A.1.a

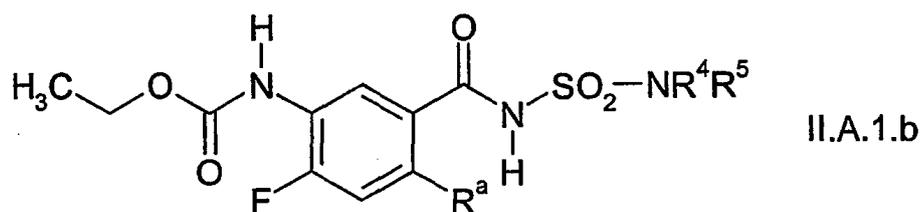
Tabla 1

Nº	R ^a	R ⁴	R ⁵
II.A.1.a.1	H	H	H
II.A.1.a.2	H	H	CH ₃
II.A.1.a.3	H	H	C ₂ H ₅
II.A.1.a.4	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
II.A.1.a.5	H	H	CH(CH ₃) ₂
II.A.1.a.6	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃
II.A.1.a.7	H	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
II.A.1.a.8	H	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
II.A.1.a.9	H	H	C(CH ₃) ₃
II.A.1.a.10	H	H	CH ₂ CH=CH ₂
II.A.1.a.11	H	H	CH ₂ -C≡CH
II.A.1.a.12	H	CH ₃	CH ₃
II.A.1.a.13	H	CH ₃	C ₂ H ₅
II.A.1.a.14	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃
II.A.1.a.15	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
II.A.1.a.16	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃
II.A.1.a.17	H	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
II.A.1.a.18	H	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
II.A.1.a.19	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃
II.A.1.a.20	H	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂
II.A.1.a.21	H	CH ₃	CH ₂ -C≡CH
II.A.1.a.22	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
II.A.1.a.23	H	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ CH ₃
II.A.1.a.24	H	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
II.A.1.a.25	H	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CH ₃
II.A.1.a.26	H	C ₂ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
II.A.1.a.27	H	C ₂ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
II.A.1.a.28	H	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃
II.A.1.a.29	H	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂
II.A.1.a.30	H	C ₂ H ₅	CH ₂ -C≡CH
II.A.1.a.31	Cl	H	H
II.A.1.a.32	Cl	H	CH ₃
II.A.1.a.33	Cl	H	C ₂ H ₅

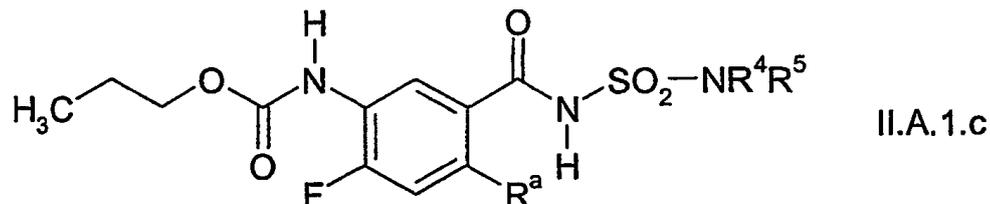
(continuación)

Nº	R ^a	R ⁴	R ⁵
II.A.1.a.34	Cl	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
II.A.1.a.35	Cl	H	CH(CH ₃) ₂
II.A.1.a.36	Cl	H	(CH ₂) ₃ CH ₃
II.A.1.a.37	Cl	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
II.A.1.a.38	Cl	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
II.A.1.a.39	Cl	H	C(CH ₃) ₃
II.A.1.a.40	Cl	H	CH ₂ CH=CH ₂
II.A.1.a.41	Cl	H	CH ₂ -C≡CH
II.A.1.a.42	Cl	CH ₃	CH ₃
II.A.1.a.43	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅
II.A.1.a.44	Cl	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃
II.A.1.a.45	Cl	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
II.A.1.a.46	Cl	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃
II.A.1.a.47	Cl	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
II.A.1.a.48	Cl	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
II.A.1.a.49	Cl	CH ₃	C(CH ₃) ₃
II.A.1.a.50	Cl	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂
II.A.1.a.51	Cl	CH ₃	CH ₂ -C≡CH
II.A.1.a.52	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
II.A.1.a.53	Cl	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ CH ₃
II.A.1.a.54	Cl	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
II.A.1.a.55	Cl	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CH ₃
II.A.1.a.56	Cl	C ₂ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
II.A.1.a.57	Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
II.A.1.a.58	Cl	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃
II.A.1.a.59	Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂
II.A.1.a.60	Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ -C≡CH

5 Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.b, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.b.1 a II.A.1.b.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa etoxi

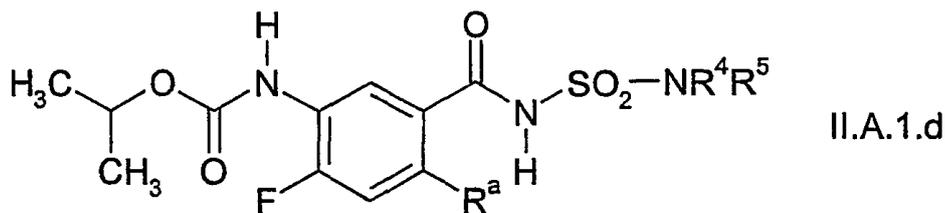


Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.c, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.c.1 a II.A.1.c.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa *n*-propiloxi.



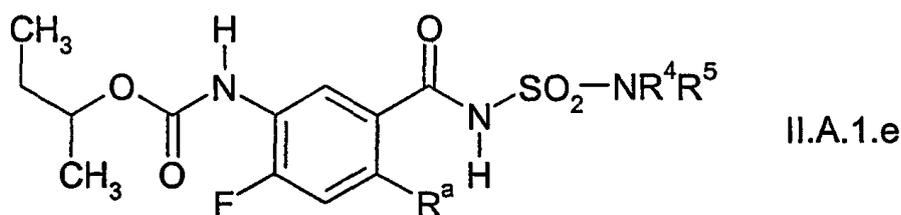
5

Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.d, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.d.1 a II.A.1.d.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa *iso*-propiloxi



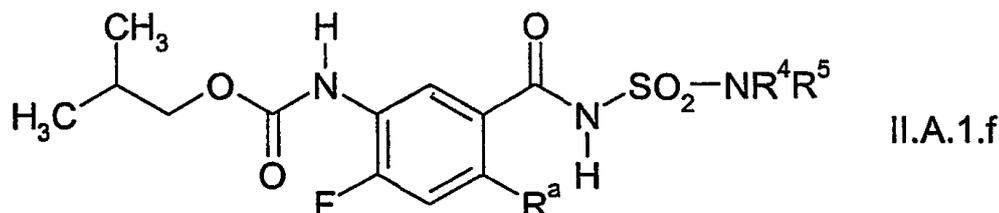
10

Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.e, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.e.1 a II.A.1.e.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa *sec*-butiloxi.



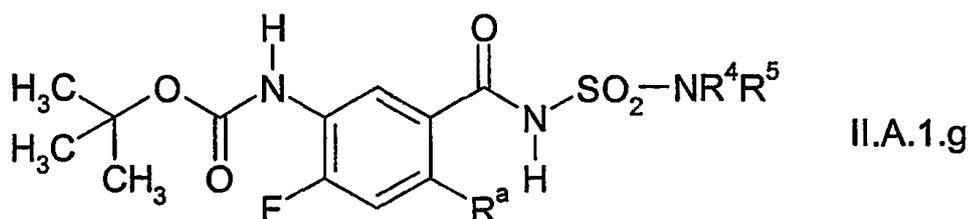
15

Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.f, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.f.1 a II.A.1.f.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa *iso*-butiloxi.

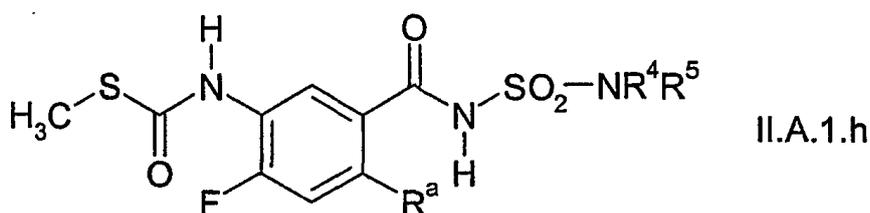


20

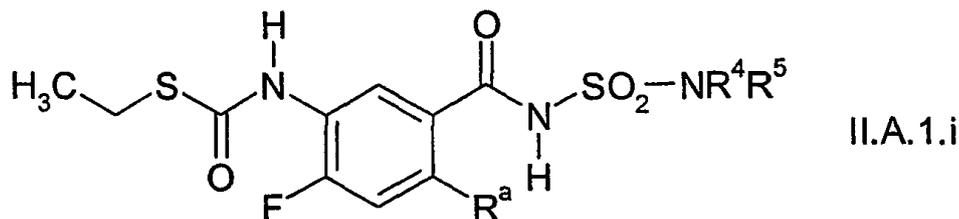
Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.g, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.g.1 a II.A.1.g.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa *terc*-butiloxi.



5 Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.h, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.h.1 a II.A.1.h.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa metiltilio.



10 Son de igual forma extraordinariamente preferentes los carbamatos de Fórmula II.A.1.i, en particular los compuestos de las Fórmulas II.A.1.i.1 a II.A.1.i.60, que se diferencian de los correspondientes compuestos de las Fórmulas II.A.1.a.1 a II.A.1.a.60 en que L¹ representa etiltilio.



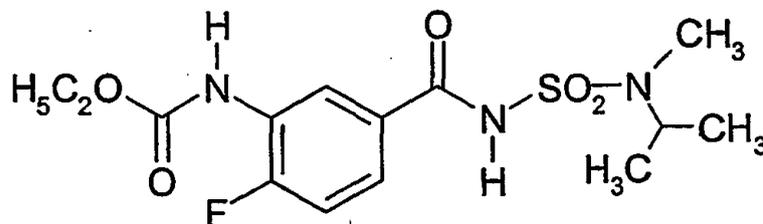
Ejemplos de síntesis

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención.

15 1. Preparación de los carbamatos de Fórmula II

Ejemplo 1.1:

N-[4-fluoro-3-(etoxicarbonil)-amino]-benzoil]-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida (Compuesto II.A.1.b.15)



Ejemplo 1.1.a

20 A una solución de 41,0 g (0,138 moles) de *N*-[4-fluoro-3-amino-benzoil]-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida en cloruro de metileno se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 14,13 g (0,179 moles) de piridina y a continuación se enfrió a 0-5 °C. A esa temperatura se añadieron por porciones 19,83 g (0,183 moles) de cloroforniato de etilo en cloruro de metileno y a continuación se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se hidrolizó y la fase orgánica separada se extrajo con H₂O así como el 10 % de ácido clorhídrico. A continuación se lavó la fase orgánica, se secó
25 y se retiró el disolvente. Se obtuvieron 47,9 g (96 % del valor teórico) del compuesto de título (punto de fusión: 142-144 °C) RMN de ¹H (500 MHz, d-DMSO) δ[ppm] = 11,9 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,65-7,70 (m, 1 H), 7,35

(t, 1H), 4,10-4,25 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,10 (d, 6H).

De forma análoga al Ejemplo 1.1.a se llevaron a cabo los siguientes Ejemplos 1.1.b a 1.1.e:

Ejemplo 1.1.b

5 6,10 g (0,020 moles) de *N*-{4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-iso-propil-*N'*-metilsulfamida
 3,87 g (0,041 moles) de picolina
 2,97 g (0,027 moles) de cloroformiato de etilo
 Se obtuvieron 6,1 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 1.1.c

10 6,00 g (0,020 moles) de *N*-{4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-iso-propil-*N'*-metilsulfamida
 2,47 g (0,062 moles) de NaOH
 2,97 g (0,027 moles) de cloroformiato de etilo
 Se obtuvieron 6,4 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 1.1.d

15 6,00 g (0,020 moles) de *N*-{4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-iso-propil-*N'*-metilsulfamida
 3,72 g (0,027 moles) de K₂CO₃
 3,00 g (0,027 moles) de cloroformiato de etilo
 Se obtuvieron 6,0 g (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 1.1.e

25 5,90 g (0,020 moles) de *N*-{4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-iso-propil-*N'*-metilsulfamida
 2,47 g (0,062 moles) de trietilamina
 0,24 g (0,062 moles) de dimetilaminopiridina (DMAP)
 2,89 g (0,027 moles) de cloroformiato de etilo
 Se obtuvieron 6,1 g (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

30

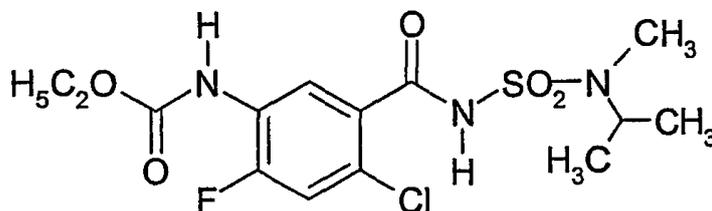
Ejemplo 1.1.f

A una solución de 300,0 g (0,897 moles) de *N*-{4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-iso-propil-*N'*-metilsulfamida en clorobenceno se añadieron por porciones a 115-125 °C 134,7 g (1,22 moles) de cloroformiato de etilo y a continuación se agitó durante 2 h a 125 °C. Después se eliminaron el disolvente y el exceso de cloroformiato de etilo.

35 Se obtuvieron 312,8 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 1.2

N-{6-cloro-4-fluoro-3-[(etoxicarbonil)-amino]-benzoil}-*N'*-iso-propil-*N'*-metilsulfamida (Compuesto II.A.1.b.45)



40

A una solución de 200,0 g (0,565 moles) de *N*-{6-cloro-4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-isopropil-*N'*-metilsulfamida en cloruro de metileno se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 57,7 g (0,729 moles) de piridina y a continuación se enfrió a 0-5 °C. A continuación se añadieron por porciones 80,99 g (0,746 moles) de cloroformiato de etilo en cloruro de metileno y se dejó agitar durante 60 min. Después se hidrolizó la mezcla de reacción y la fase orgánica separada se extrajo con H₂O así como el 10 % de ácido clorhídrico. A continuación se lavó la fase orgánica, se secó y se eliminó el disolvente.

45

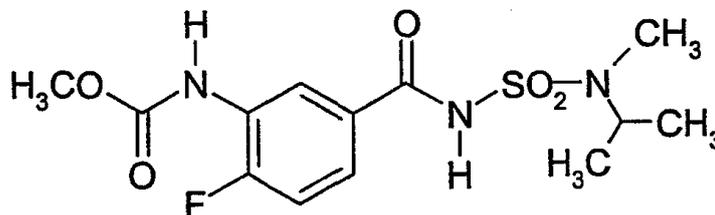
Se obtuvieron 156,4 g (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,70 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 6,90 (s, 1 H) 4,20-4,40 [m, 3 H), 3,00 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,20 (d, 6H).

50

Ejemplo 1.3

N-{4-fluoro-3-[(metoxicarbonil)-amino]-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida (Compuesto II.A.1.a.15)



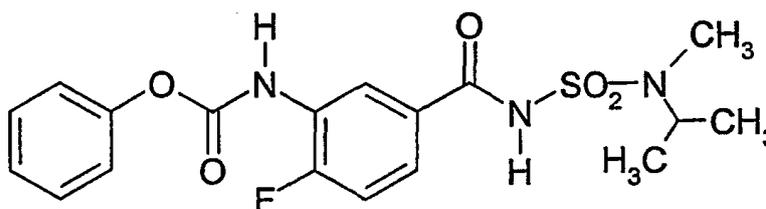
- 5 A una solución de 12,50 g (0,042 moles) de *N*-(4-fluoro-3-amino-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida en clorobenceno se añadieron por porciones a 115-125 °C 5,52 g (0,057 moles) de cloroformiato de metilo y a continuación se agitó durante 2 h a 125 °C. Después se eliminaron el disolvente y el exceso de cloroformiato de metilo.

Se obtuvieron 14,9 g (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,25 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,20-4,30 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 1,18 ppm (d, 6 H).

Ejemplo 1.4

N-{4-fluoro-3-[(fenoxicarbonil)-amino]-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida

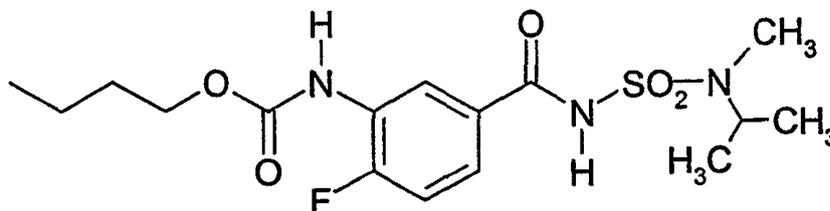


- 15 A una solución de 12,5 g (0,042 moles) de *N*-(4-fluoro-3-amino-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida en clorobenceno se añadieron por porciones a 115-125 °C 6,69 g (0,057 moles) de cloroformiato de fenilo y a continuación se agitó durante 2 h a 125 °C. Después se eliminaron el disolvente y el exceso de cloroformiato de fenilo.

- 20 Se obtuvieron 17,7 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,05 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,25-7,40 (m, 7 H), 4,20-4,30 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,20 ppm (d, 6 H).

Ejemplo 1.5

- 25 *N*-{4-fluoro-3-[(*n*-butiloxicarbonil)-amino]-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida



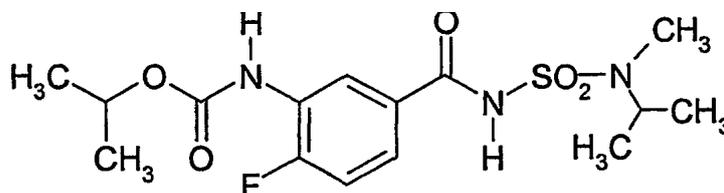
- 30 A una solución de 12,50 g (0,042 moles) de *N*-(4-fluoro-3-amino-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida en clorobenceno se añadieron por porciones a 115-125 °C 7,36 g (0,053 moles) de cloroformiato de *n*-butilo y a continuación se agitó durante 2 h a 125 °C. Después se eliminaron el disolvente y el exceso de cloroformiato de *n*-butilo.

Se obtuvieron 18,0 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

- RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,15 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,20-4,35 (m, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 1,60 (c, 2 H), 1,35 (c, 2H), 1,18 ppm (6 H), 0,95 (t, 3 H).

Ejemplo 1.6

N-{4-fluoro-3-[(*iso*-propiloxycarbonil)-amino]-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida (Compuesto II.A.1.d.15)



- 5 A una solución de 12,50 g (0,042 moles) de *N*-{4-fluoro-3-amino-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida en tolueno se añadieron por porciones a 115-125 °C 83 g de una solución 1 M de cloroformiato de *iso*-propilo en tolueno (se corresponde con 0,097 moles de cloroformiato de *iso*-propilo y a continuación se agitó durante 2 h a 125 °C. Después se eliminaron el disolvente y el exceso de cloroformiato de *iso*-propilo.

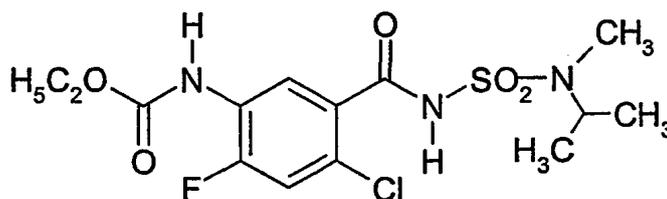
Se obtuvieron 16,1 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 9,10 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,95-5,10 (m, 1 H), 4,20-4,30 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 1,35 (d, 6 H), 1,18 ppm (d, 6 H).

2. Preparación de los carbamatos clorados de Fórmula II

Ejemplo 2.1:

- 15 *N*-{2-cloro-4-fluoro-5-[(etoxicarbonil)amino]-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida (Compuesto II.A.1.b.45)

**Ejemplo 2.1.a**

- 20 150 g (0,407 moles) de *N*-{3-[(etoxicarbonil)amino]-4-fluoro-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida suspendidos en clorobenceno se concentraron al vacío en un recipiente de reacción (temperatura interna < 100 °C). Después se interrumpió el vacío y se enfrió la suspensión a 65 °C. A continuación se añadieron por porciones 760 g (5,517 moles) de cloruro de sulfurilo, manteniéndose la temperatura a 50 °C. A continuación se continuó agitando durante 16 h.

- 25 Después se eliminó mediante destilación el exceso de cloruro de sulfurilo. El residuo de la destilación se mezcló con clorobenceno así como agua, se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el valor de pH de la suspensión obtenida de este modo a pH = 5 con hidróxido sódico 2 N. A continuación se filtró, lavó y secó el producto.

Se obtuvieron 126,5 g (75 % del valor teórico) del compuesto del título (punto de fusión: 98-100 °C).

Ejemplo 2.1.b

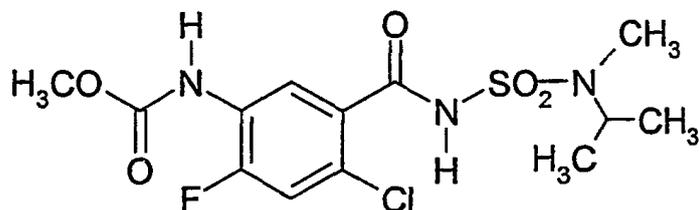
- 30 40 g (0,11 moles) de *N*-{3-[(etoxicarbonil)amino]-4-fluoro-benzoil}-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida se añadieron a 179,3 g (1,33 moles) de cloruro de sulfurilo y se agitaron a 40 °C durante 10 h. A continuación, el exceso de cloruro de sulfurilo y clorobenceno se eliminó mediante destilación. El residuo se mezcló a 75 °C con agitación en primer lugar con tolueno, después con agua. El valor de pH se ajustó a 80-85 °C mediante hidróxido sódico 2 N a pH = 4 y la preparación se enfrió con agitación a 20 °C. El producto obtenido se filtró, se lavó y se secó.

Se obtuvieron 33 g (71 % del valor teórico) del compuesto del título (punto de fusión: 98-100 °C).

35

Ejemplo 2.2

N-(2-cloro-4-fluoro-5-[(metoxicarbonil)amino]-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida (Compuesto IIA.1.b.45)



5 40 g (0,112 moles) de *N*-(3-[(metoxicarbonil)amino]-4-fluoro-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida suspendidos en clorobenceno se concentraron al vacío en un recipiente de reacción. Después se interrumpió el vacío y se enfrió la suspensión a 65 °C. A continuación se añadieron por porciones 197 g (1,430 moles) de cloruro de sulfurilo, manteniéndose la temperatura a 50 °C. A continuación se continuó agitando durante 16 h.

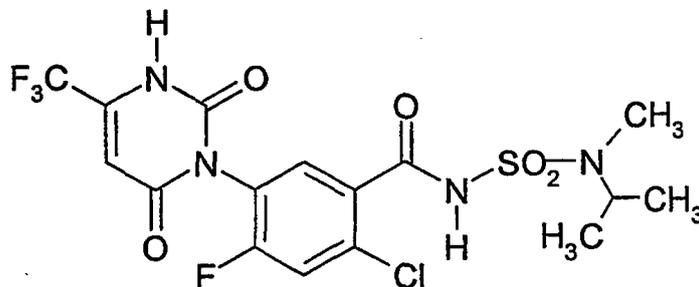
10 Después se eliminó mediante destilación el exceso de cloruro de sulfurilo. El residuo de destilación se mezcló con clorobenceno así como agua, se enfrió a temperatura ambiente y el valor de pH de la suspensión obtenida de este modo se ajustó a pH = 5 con hidróxido sódico 2 N. A continuación, el producto se retiró mediante filtración, se lavó y se secó.

Se obtuvieron 14,6 g (34 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (500 MHz, d-DMSO): δ = 11,1 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 7,90-7,95 (m, 1 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 4,25-4,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 1,15 (d, 6 H).

3. Preparación de los fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I**Ejemplo 3.1:**

2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2*H*)-pirimidinil]-4-fluoro-*N*'-(metil(1-metiletil)amino)sulfonil]-benzamida



20

Ejemplo 3.1.a

25 9,13 g (0,049 moles) de éster de etilo de ácido 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-butenoico se dispusieron en DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 12,84 g (0,059 moles) de solución de metilato de potasio (al 32 % en metanol) y se dejó agitar posteriormente durante 30 min. A continuación se añadieron 20 g (0,049 moles) de *N*-(2-cloro-4-fluoro-5-[(etoxicarbonil)amino]-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida. La mezcla de reacción se calentó y se eliminó mediante destilación tanto alcohol hasta que se hubiera alcanzado 119 °C. Después, con retirada mediante destilación de alcohol, en porciones en el intervalo de algunas horas se añadieron 11,75 g (0,054 moles) de solución de metilato de potasio (32 % en metanol). Para el tratamiento se añadió la mezcla de reacción gota a gota con refrigeración a ácido clorhídrico diluido, siendo al final el pH < 2. El producto obtenido se filtró, se lavó y se secó.

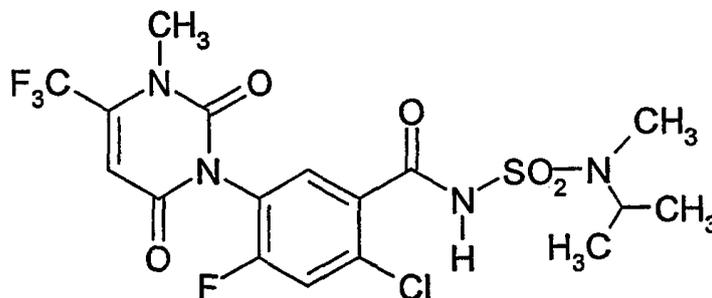
30 Se obtuvieron 22,5 g (92,7 % del valor teórico) del compuesto del título [punto de fusión 238 °C (descomposición)].

Ejemplo 3.1.b

35 1,2 g (6,8 moles) de éster de etilo de ácido 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-butenoico se dispusieron en DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 1,9 g (13,7 mmoles) de carbonato de potasio y se dejó agitar posteriormente durante 1 h a 50 °C. A continuación se añadieron 2,4 g (5,7 mmoles) de *N*-(2-cloro-4-fluoro-5-[(etoxicarbonil)amino]-benzoil)-*N'*-*iso*-propil-*N'*-metilsulfamida, se aumentó la temperatura a 120 °C y se continuó agitando durante 4,5 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se añadió gota a gota con refrigeración a ácido clorhídrico diluido, siendo al final el pH < 2. El producto obtenido se filtró, se lavó y se secó. Se obtuvieron 2,3 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 3.2:

2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonyl]-benzamida

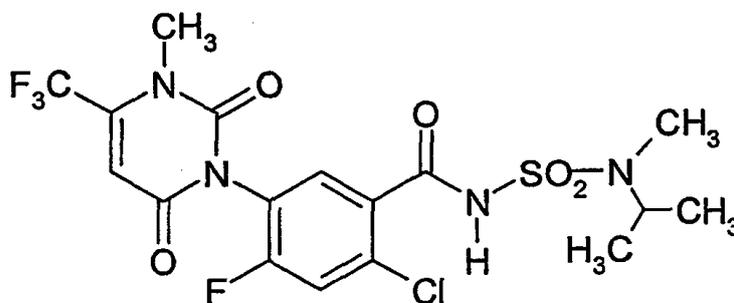


5 A 2,0 g (4,11 mmoles) de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonyl]benzamida del Ejemplo 1 en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron 1,14 g (9,04 mmoles) de sulfato de dimetilo y 0,283 g (2,055 mmoles) de K_2CO_3 y después se agitó durante 16 horas a 25 °C. A continuación se destiló a 30 °C y presión reducida la *N,N*-dimetilformamida y se recogió el residuo en aproximadamente 250 ml de acetato de etilo. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl al 10 % y después se extrajo dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se retiró mediante destilación el disolvente, obteniéndose 1,95 g del producto en bruto. La pureza del producto de valor según RMN de 1H y HPLC era del 77 % (se corresponde con un rendimiento del 73 %). Para la purificación, 0,92 g de este producto bruto se cromatografiaron en gel de sílice (columna 28 x 4,5 cm) con ciclohexano/éster acético 9/1 a 1/1, obteniéndose cuatro fracciones. La 3ª fracción (0,58 g; se corresponde con el 59 % de rendimiento aislado) contenía el producto de valor deseado en forma pura.

10 Datos de RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,2 (NH), 7,8 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 4,1 (sept, 1 H), 3,5 (s, 3 H), 3,3 (s, 3 H), 2,9 (s, 3 H), 1,2 (d, 6 H)

Ejemplo 3.3:

20 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonyl]-benzamida

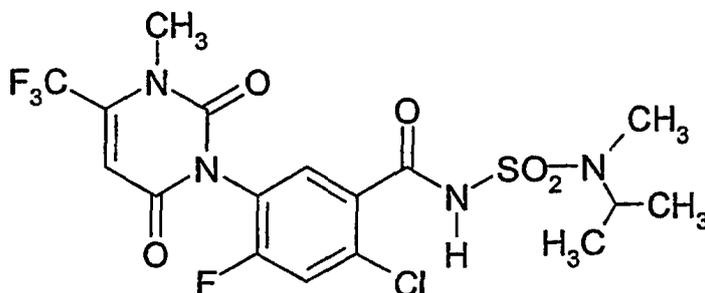


25 A una mezcla de disolventes de 135 g de tolueno y 27 g de tetrahidrofurano se añadieron a 25 °C 12,45 g (0,024 moles) de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonyl]benzamida (al 93,9 %) del Ejemplo 1 y después se mezcló la mezcla con una solución de 2,3 g (0,0288 moles) de hidróxido sódico (al 50 %) en 57,5 g de agua. A la mezcla de reacción se añadieron 0,77 g (0,0024 moles) de bromuro de tetrabutilamonio y 3,69 g (0,0293 moles) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción bifásica se agitó durante 23 horas de forma intensiva a 25 °C.

30 Después se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica dos veces con respectivamente 100 ml de agua. Después del secado de las fases orgánicas combinadas se retiró mediante destilación el disolvente a presión reducida, obteniéndose 13,8 g de un producto bruto que según HPLC cuantitativa contenía el compuesto del título en hasta el 77,5 % (se corresponde con un rendimiento del 88,9 %).

Ejemplo 3.4:

2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil-(1-metiletil)amino]sulfonyl]-benzamida



5

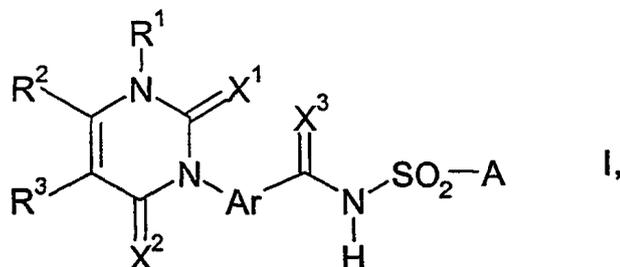
A una mezcla de disolventes de 250 ml de diclorometano y 125 ml de tetrahidrofurano se añadieron 5 g (10,3 mmoles) de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil(1-metiletil)amino]sulfonyl]benzamida del Ejemplo 1 y después se mezcló con una solución de 0,411 g (10,3 mmoles) de NaOH en 375 ml de agua. A la mezcla de reacción se añadieron 0,38 g (1,03 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio y 1,36 g (10,8 mmoles) de sulfato de dimetil y se agitó la mezcla bifásica durante 14 horas con 1000 revoluciones por minuto.

Se separó la fase acuosa y se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice se realizó de la forma descrita en el Ejemplo 5, obteniéndose 4 fracciones. Después de la retirada del disolvente, la primera fracción contenía 0,54 g de una mezcla que de acuerdo con RMN de ¹H estaba compuesta en hasta el 90 % del producto de valor deseado y la segunda fracción 2 contenía 2,4 g del producto de valor con una pureza >95 % (rendimiento con respecto a ambas fracciones: 56 %).

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y ditiouracilos de Fórmula I



5 en la que las variables tienen los siguientes significados:

R¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₈, fenilalquilo C₁-C₄ o amino;

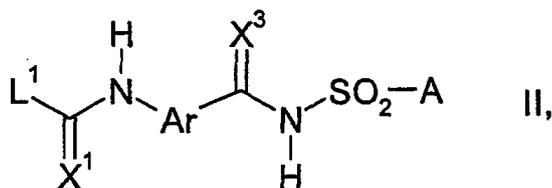
R² y R³ independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆ o haloalquinilo C₃-C₆;

10 X¹, X² y X³ independientemente entre sí oxígeno o azufre;

Ar fenilo que puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede llevar de uno a tres restos del grupo ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y

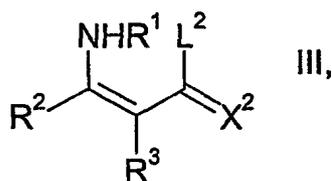
A NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

caracterizado por que se hacen reaccionar carbamatos de Fórmula II



15 en la que las variables X¹, X³, Ar y A tienen los significados que se han mencionado anteriormente y L¹ representa alcoxi C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆,

con enaminas de Fórmula III



20 en la que las variables X², R¹, R² y R³ tienen los significados que se han mencionado anteriormente y L² representa alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alcoxi-C₂-C₄, alquiltio-C₁-C₄-alcoxi-C₂-C₄, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, haloalquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cianoalcoxi C₁-C₆ o benciloxi, que a su vez en el anillo fenilo puede estar parcial o completamente halogenado y/o puede estar sustituido con uno a tres restos del grupo de ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquiltio C₁-C₄;

25 en presencia de 2,2 a 2,4 equivalentes de base en relación con el carbamato de Fórmula II.

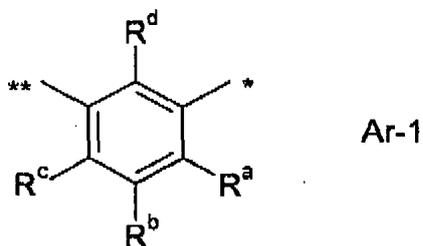
2. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

3. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado por que** R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

30 4. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** R³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

5. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** X¹, X² y X³ representan oxígeno.

6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** Ar representa un grupo de Fórmula general Ar-1

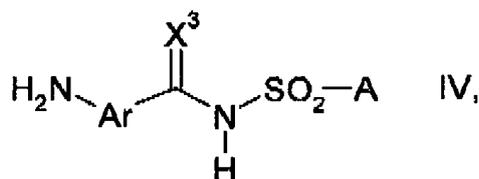


en la que

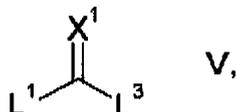
- 5 * significa el enlace de Ar con el grupo C(X³);
 ** significa indica el enlace de Ar con el átomo de nitrógeno directamente adyacente;
 R^a y R^c independientemente entre sí significan hidrógeno, halógeno, ciano o haloalquilo C₁-C₄; y
 R^b y R^d significa hidrógeno.

10 7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la base se añade de manera desplazada a lo largo de un periodo de tiempo.

8. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** los carbamatos de Fórmula II se preparan mediante reacción de aminas de Fórmula IV



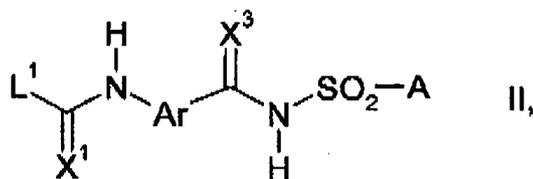
- 15 teniendo X³, Ar y A los significados mencionados en la reivindicación 1, con compuestos de Fórmula V



teniendo X¹ y L¹ los significados mencionados en la reivindicación 1 y L³ representando cloro o alcoxi C₁-C₆.

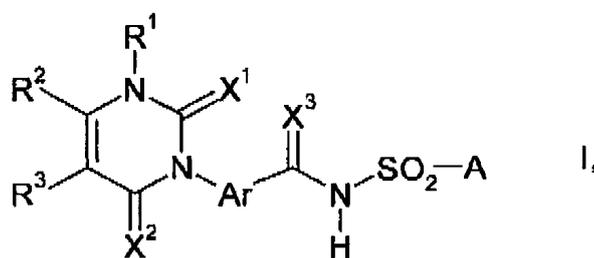
20 9. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** los carbamatos de Fórmula II se halogenan en una etapa intermedia con un agente de halogenación en el resto Ar.

10. Carbamatos de Fórmula II



- 25 teniendo X¹, X³, Ar, A y L¹ los significados mencionados en la reivindicación 1.

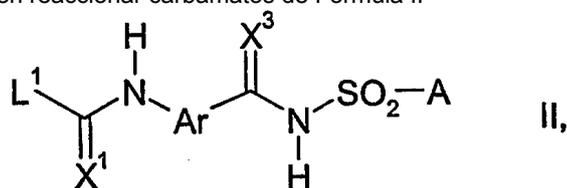
11. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1



en la que R¹ tiene los siguientes significados:

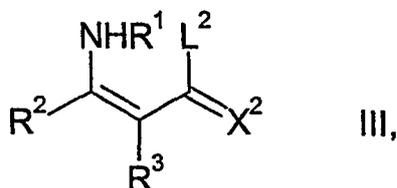
- 5 R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, haloalquino C₃-C₆, fenilalquilo C₁-C₄ o amino;

y las variables R², R³, X¹, X², X³, Ar y A tienen los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** se hacen reaccionar carbamatos de Fórmula II



10 teniendo las variables X¹, X³, Ar y A los significados que se han mencionado anteriormente y L¹ representando alcoxi C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆,

con enaminas de Fórmula III



15 representando R¹ hidrógeno, teniendo las variables X², R² y R³ y L² los significados que se han mencionado anteriormente; y el 3-fenil(tio)uracilo y -ditiouracilo producido de Fórmula I, representando R¹ hidrógeno, se alquila a continuación

- con un agente de alquilación de Fórmula VI



en la que significan

25 R¹ alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, haloalquino C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄; y L⁴ halógeno, sulfato de hidrógeno, sulfato de alquilo C₁-C₆, sulfato, alquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, haloalquil-C₁-C₆-sulfoniloxi o fenilsulfoniloxi, estando sustituido una o varias veces el anillo fenilo dado el caso con halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

hasta dar los 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, haloalquino C₃-C₆ o fenilalquilo C₁-C₄;

30 o

- ase amina con un agente de aminación de Fórmula VII



en la que L⁵ representa halógeno, sulfato de hidrógeno, alquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, haloalquil-C₁-C₆-sulfoniloxi, fenilsulfoniloxi o feniloxi, estando sustituido una o varias veces el anillo fenilo dado el caso con halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,

5 hasta dar 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I, en la que R¹ representa NH₂.

12. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, representando R¹ alquilo C₁-C₆ o amino.

13. Procedimiento para la preparación de 3-fenil(tio)uracilos y -ditiouracilos de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, representando R¹ alquilo C₁-C₆.