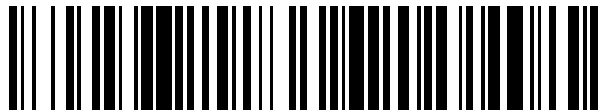


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 322**

51 Int. Cl.:

**C07D 261/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09760863 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2504322**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamida 5,5-disustituida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.06.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRASSETTO, TIMO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

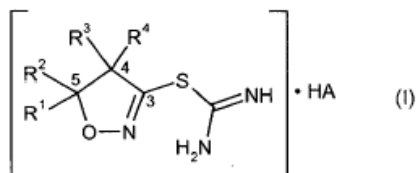
**ES 2 466 322 T3**

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 sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (I),



5

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A tienen los siguientes significados:

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o
- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos una cadena de alcanodifilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar sustituida de una o cuatro veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- A cloro o bromo.

15 Las sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (I) son productos intermedios importantes para la preparación de principios activos agroquímicos y farmacéuticos (documento WO2002/062770).

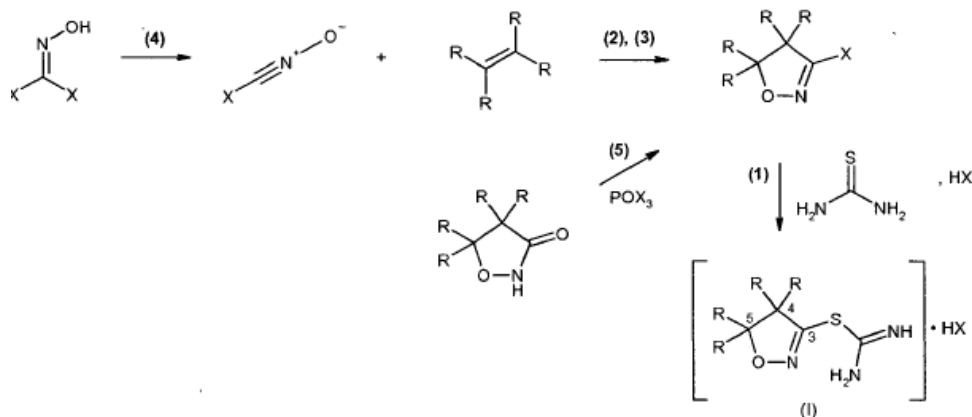
20 Las sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida y procedimientos para su preparación se conocen por el estado de la técnica. El documento EP 1 829 868 (1) describe la reacción de 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados con tiourea en presencia de ácidos. Los 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados pueden prepararse mediante cicloadición 1,3-dipolar de nitrilóxidos de alquenos (documentos WO2006/038657 (2), WO2000/050410 (3)). Los nitrilóxidos se preparan *in situ* preferentemente a partir de dihaloformoximas y se procesan posteriormente de manera directa (documento JP2008/001597 (4)). La halogenación de 3-isoxazolidinonas con POCl<sub>3</sub> representa una alternativa (documento WO2007/096576 (5)).

25 MZENGEZA S *ET AL.* describen en JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; OI:10.1021/J000252A035, volumen 53, n.º 17, 1 de enero de 1988 (01-01-1988), páginas 4074-4081 la halogenación de 4,5-dihidroisoxazoles 5-mono-sustituidos en posición 3 mediante reacción con gas cloro; una reacción correspondiente se da a conocer también en MZENGEZA, S.; YANG, C. M.; WHITNEY, R. A. JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, volumen 109, 1987, páginas 276-277.

La publicación del documento EP1767528 corresponde a la del documento EP1829868 (página 1, línea 26).

30 El siguiente esquema 1 proporciona un resumen, en el que R y X de manera representativa representan los sustituyentes mencionados respectivamente en los documentos del estado de la técnica (1), (2), (3), (4) y (5):

Esquema 1:



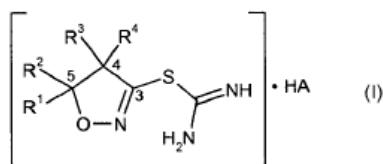
En el contexto de la síntesis total de acivicina se cloró la posición 3 de la parte de 4,5-dihidroisoxazolilo de un éster de aminoácido directamente (J. Org. Chem., 53 (17), 4074-4081).

Un inconveniente del procedimiento de acuerdo con el esquema 1 es el uso de dihaloformoximas inestables. En el caso del derivado de dicloro se muestra también tras purificación destilativa en el plazo de algunos días una descomposición clara (Ber. 65B,754-759), para el derivado de dibromo discurre la descomposición a temperatura ambiente más lentamente, a temperatura elevada de manera rápida (J. Liebigs Ann. 489, 7-30). Como consecuencia, los rendimientos del procedimiento son con frecuencia sólo moderados. Los dos compuestos se desintegran además en la descomposición dando gases tóxicos y son muy irritantes para la piel. Además debe realizarse una destilación de los productos intermedios debido al alto contenido energético de los compuestos con medidas de seguridad. En el uso de 3-isoxazolidinonas se presenta la producción del material de partida como costosa. La síntesis a escala técnica de los compuestos de fórmula (I) partiendo de dihaloformoximas se complica además debido a que la formación del 4,5-dihidroisoxazol 3-halógeno-sustituido se desarrolla preferentemente en disolventes etéricos o acetato de etilo, la formación posterior de sal de tiocarboxamida por otro lado preferentemente en alcoholes, nitrilos o cetonas. Esto requiere en determinadas circunstancias un cambio de disolvente o la realización en recipientes de reacción separados.

El objetivo de la presente invención era por consiguiente la facilitación de un procedimiento económico, rentable y seguro, adecuado para la aplicación a escala industrial para la preparación de sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamida 5,5-disustituida de fórmula (I).

Se encontró sorprendentemente que este objetivo se solucionaba mediante un procedimiento en el que se hacen reaccionar en primer lugar 4,5-dihidroisoxazoles 3-no sustituidos, 5,5-disustituidos de fórmula (II) con reactivos de halogenación en al menos cantidad equimolar y los 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados, 5,5-disustituidos de fórmula (III) obtenidos a este respecto se hacen reaccionar con la cantidad al menos estequiométrica de tiourea para dar sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamida 5,5-disustituida de fórmula (I).

Por tanto es objeto de la presente solicitud un procedimiento para la preparación de sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamida 5,5-disustituida de fórmula (I),

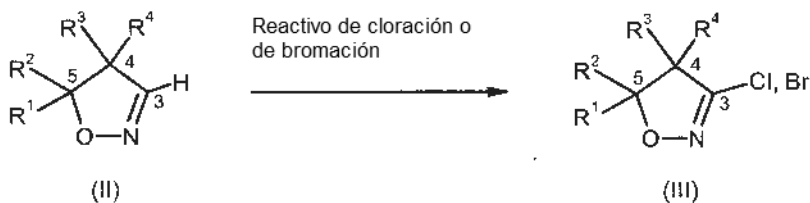


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A tienen los siguientes significados:

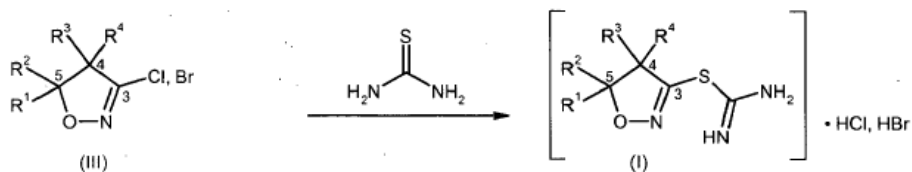
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos una cadena de alcanodiilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar sustituida de una o cuatro veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
A cloro o bromo;

caracterizado porque

i) se hacen reaccionar 4,5-dihidroisoxazoles 3-no sustituidos de fórmula (II) en primer lugar con un reactivo de cloración o de bromación para dar 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados de fórmula (III) y



ii) los 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados de fórmula (III) reaccionan a continuación con tiourea para dar los compuestos de fórmula (I), en el que las etapas i) y ii) se realizan en el mismo disolvente, terc-butanol o alcohol terc-amílico.



Otras formas de realización de la presente invención pueden deducirse de las reivindicaciones, de la descripción y de los ejemplos. Se entiende que las características mencionadas anteriormente y las que van a explicarse aún a continuación del objeto de acuerdo con la invención pueden usarse no sólo en la combinación indicada respectivamente, sino también en otras combinaciones, sin abandonar el contexto de la invención.

Las partes de molécula orgánicas mencionadas para los sustituyentes representan términos colectivos para enumeraciones individuales de los integrantes de grupo individuales. Las cadenas de hidrocarburos pueden ser de cadena lineal o ramificadas. Siempre que no se indique lo contrario, los sustituyentes halogenados portan preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno iguales o distintos.

El significado de halógeno representa respectivamente flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente representa flúor o cloro.

Además significan por ejemplo:

alquilo o las partes de alquilo de carboxialquilo, sulfonilalquilo, fenilalquilo, aril-alquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, hidroxiiminoalquilo, alquilamino, alquilcarboniloxilo, alquilsililo y alquilsililoxilo significan un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetil-etilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 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, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo i sus isómeros. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> comprende por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetil-etilo.

Cicloalquilo designa grupos hidrocarburo monocíclicos, saturados con tres o más átomos de C, por ejemplo 3 a 6 miembros de anillo de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Haloalquilo o las partes de haloalquilo de haloalcoxilo representan alquilo halogenado parcial o completamente, siendo el/los átomo(s) de halógeno en particular flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2-bromo-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetracloroetilo, pentafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propilo, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilo, heptafluoro-1-propilo, heptafluoro-2-propilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butilo o nonafluoro-1-butilo.

Alquenilo o las partes de alquenilo de fenilalquenilo y alqueniloxilo significan un grupo hidrocarburo insaturado de manera sencilla, de cadena lineal o ramificado con dos a seis o dos a cuatro átomos de carbono y un doble enlace en una posición discrecional, por ejemplo etenilo, 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-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, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Alquinilo o las partes de alquinilo de alquiniloxilo designan grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificado con dos o más átomos de C, por ejemplo de 2 a 4, de 2 a 6, o de 3 a 6 átomos de carbono y un enlace triple tales como etinilo, 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, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Arilo designa un carbociclo aromático de uno a tres núcleos con 6 a 14 miembros de anillo, por ejemplo fenilo, naftilo y antraceno.

5 Heteroarilo designa un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros con uno a cuatro átomos de nitrógeno o con uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre o con un átomo de oxígeno o azufre.

10 Heterociclilo designa un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático con tres o más átomos de C, por ejemplo anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos iguales o distintos, seleccionados del grupo oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede estar unido a través de C o N; pudiendo estar oxidado un azufre en el heterociclilo resultando S=O o S(=O)<sub>2</sub> y pudiéndose formar con un anillo de fenilo condensado o con un carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o con otro heterociclo de 5 a 6 miembros un sistema de anillo bicíclico.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se usan preferentemente compuestos de fórmula (II) cuyas variables tienen los siguientes significados y de manera concreta respectivamente solos o en combinación:

15 R<sup>1</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>2</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>3</sup> hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 R<sup>4</sup> hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> forman una cadena de alcanodiilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

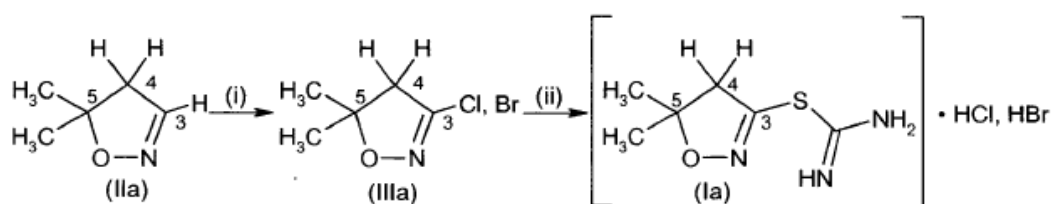
De manera especialmente preferente se usan compuestos de fórmula (II) cuyas variables tienen los siguientes significados y de manera concreta respectivamente solos o en combinación:

20 R<sup>1</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular metilo o etilo, de manera especialmente preferente metilo;  
 R<sup>2</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular metilo o etilo, de manera especialmente preferente metilo;  
 R<sup>3</sup> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, de manera especialmente preferente hidrógeno; y  
 R<sup>4</sup> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, de manera especialmente preferente hidrógeno.

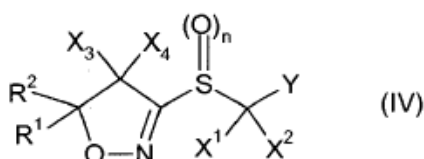
25 De manera extraordinariamente preferente se usa el compuesto de fórmula (IIa) cuyas variables tienen el siguiente significado:

R<sup>1</sup> metilo;  
 R<sup>2</sup> metilo;  
 R<sup>3</sup> hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> hidrógeno.

30 En el procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IIa) para dar el compuesto de fórmula (Ia):



35 Determinadas sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituída de fórmula (I) con R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> respectivamente independientemente entre sí en el significado de hidrógeno, flúor o cloro son por ejemplo productos intermedios en un procedimiento para la preparación de herbicidas de oxazol de fórmula (IV),



en la que las variables tienen los siguientes significados:

n 0, 1 o 2;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> respectivamente independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro; e

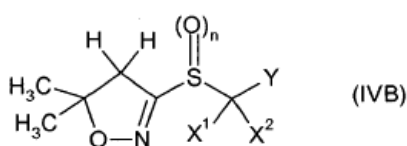
Y fenilo, heteroarilo de 6 miembros con uno a tres átomos de nitrógeno o heteroarilo de 5 miembros con uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo respectivamente con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonyl-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carboniloxilo; y

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos una cadena de alcanodiilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar sustituida de una o cuatro veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido

10 con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

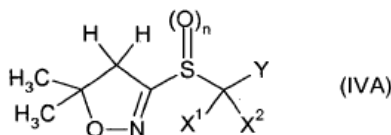
Los herbicidas de oxazol de fórmula (IV) se conocen por los documentos WO 02/062770 y WO 01/012613.

La sal de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (Ia) con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> con el significado metilo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con el significado hidrógeno se usa preferentemente como producto intermedio en el procedimiento para la preparación de herbicidas de oxazol de fórmula (IVB), en la que significan



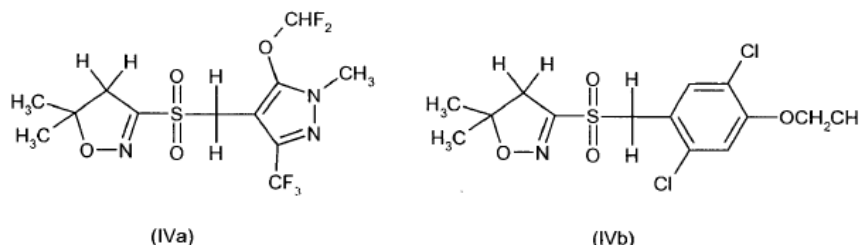
15 n 1 o 2;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> respectivamente independientemente entre sí hidrógeno o flúor; e  
 Y fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20 En particular se usa la sal de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (Ia) con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> con el significado metilo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con el significado hidrógeno como producto intermedio en el procedimiento para la preparación también de herbicidas de oxazol de fórmula (IVA), en la que significan



25 n 1 o 2;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> respectivamente independientemente entre sí hidrógeno o flúor; e  
 Y pirazolilo, que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

30 De manera extraordinariamente preferente se usa la sal de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (Ia) con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> con el significado metilo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con el significado hidrógeno como producto intermedio en el procedimiento para la preparación de herbicidas de oxazol de fórmulas (IVa) y (IVb).



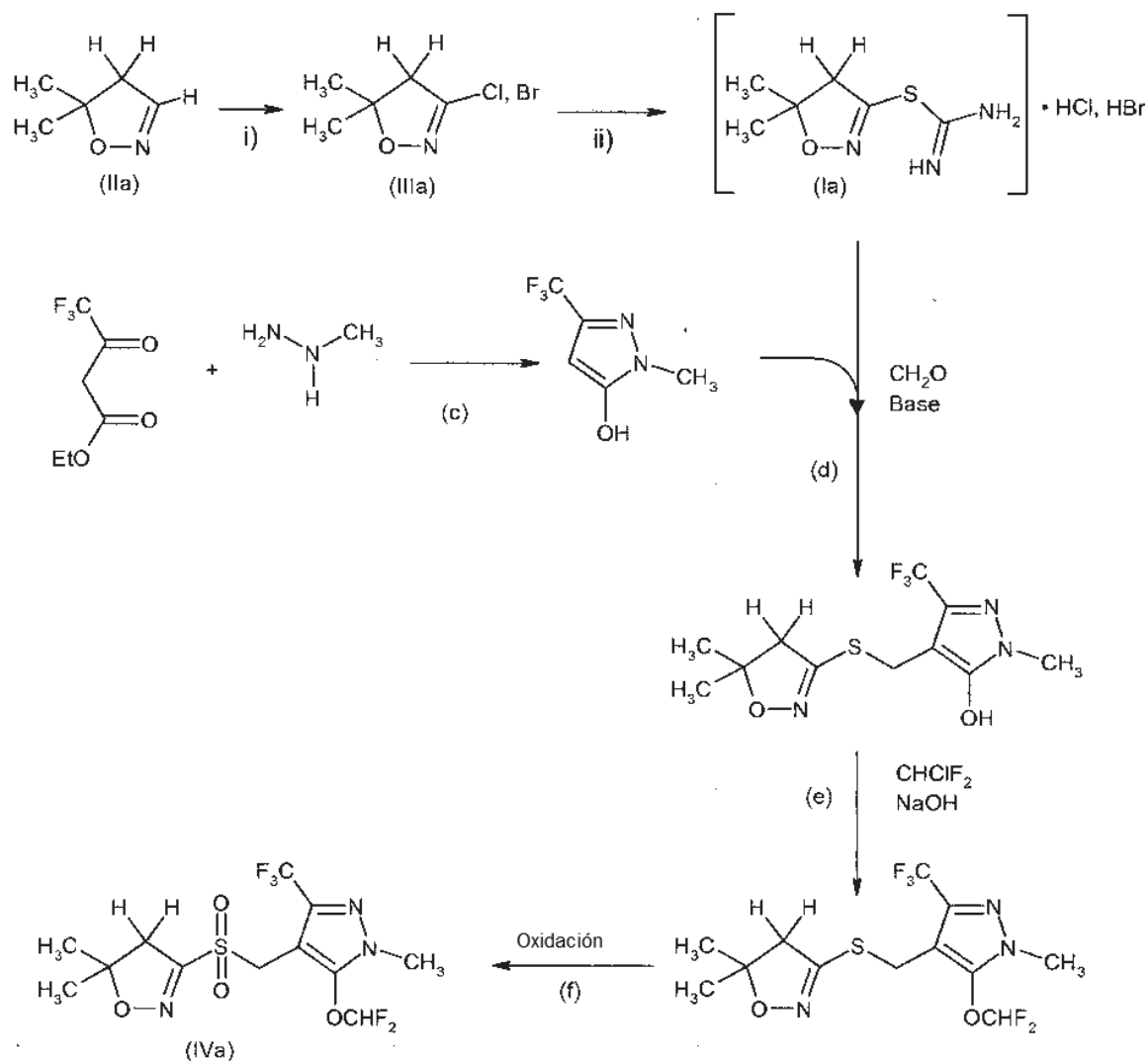
Partiendo del producto intermedio de fórmula (Ia) ya se conocen en sí por el experto las otras etapas en el procedimiento por ejemplo para la preparación del herbicida de oxazol de fórmula (IVa) o se han descrito en la bibliografía.

35 La preparación del pirazol (c) a partir de compuestos de dicarbonilo e hidrazinas se demuestra por ejemplo en el documento JP2007/031342. La reacción del pirazol hidroxisustituido con formaldehído, seguida de la reacción con sales de tiocarboxamidina (d) se describe en el documento CA 2 560 936 (documento WO2005/095352). La

alquilación del grupo hidroxilo (e) se conoce por el experto por el documento JP2007/246396. La oxidación final del azufre para dar sulfona (f) se usa por ejemplo en el documento EP 1 405 853.

Para el compuesto de fórmula (IVa) puede representarse una posible síntesis tal como sigue:

Esquema 2a:



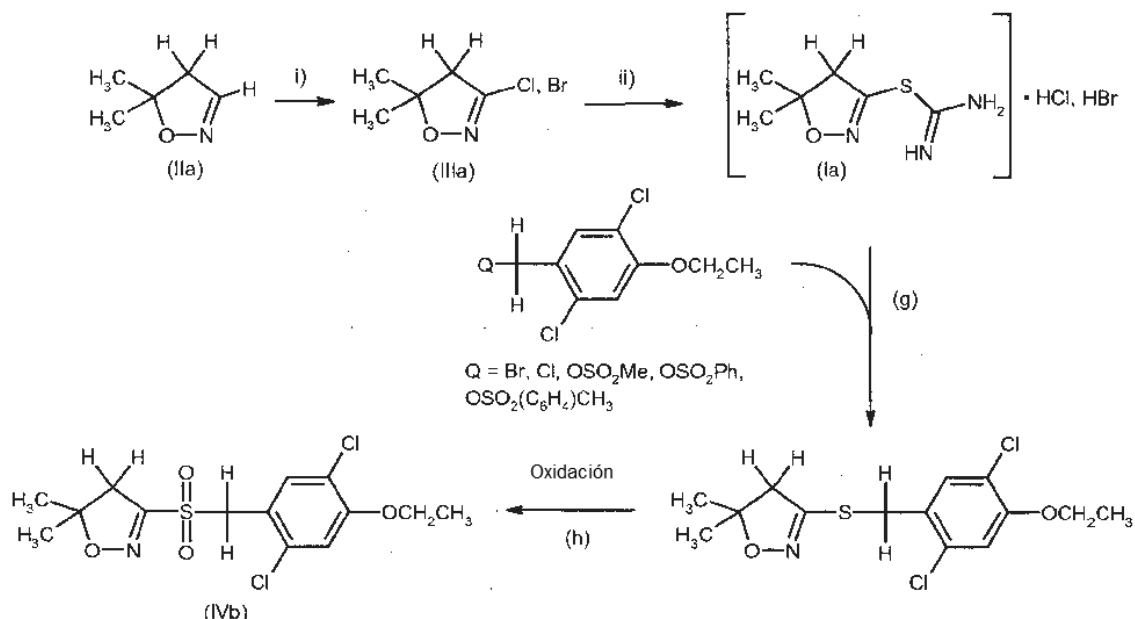
5

Partiendo del producto intermedio de fórmula (Ia) ya se conocen en sí por el experto las otras etapas en el procedimiento por ejemplo para la preparación del herbicida de oxazol de fórmula (IVb) o se han descrito en la bibliografía.

10 La sustitución nucleófila de bromuros bencílicos (g) se demuestra por ejemplo en el documento WO2007/096576. La oxidación final del azufre para dar sulfona (h) se usa por ejemplo en el documento EP 1 405 853.

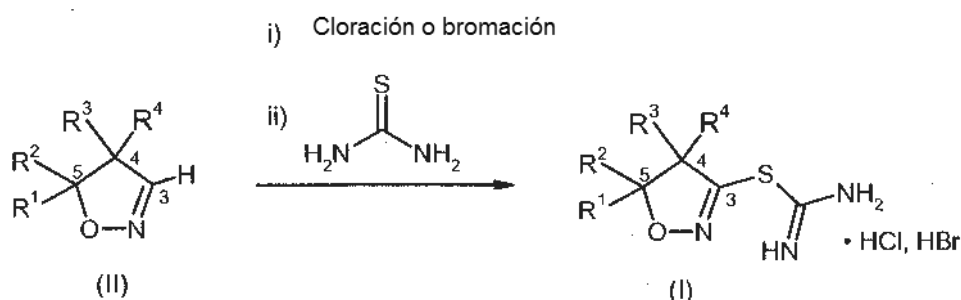
Para el compuesto de fórmula (IVb) puede representarse una posible síntesis tal como sigue:

Esquema 2b:



El procedimiento de acuerdo con la invención puede representarse esquemáticamente tal como sigue:

Esquema 3:



5

Los 4,5-dihidroisoxazoles 3-no sustituidos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse como alternativa de acuerdo con Grünanger, P.; Vita-Finzi, P.: Isoxazoles in Taylor, E. C.: The Chemistry of Heterocyclic Compounds vol. 49, Wiley&Sons. Inc., Nueva York, 1991, pág. 460-540.

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza por regla general en las siguientes condiciones:

10 el compuesto de fórmula (II) puede usarse como sustancia pura o como producto bruto de la reacción de formación. Para ello el 4,5-dihidroisoxazol 3-no sustituido de fórmula (II) o bien se disuelve o se suspende en un disolvente adecuado, o se encuentra disuelto o suspendido por la reacción de formación en un disolvente adecuado.

15 Son disolventes o diluyentes adecuados para las etapas i) y ii) aquéllos que en las condiciones de reacción son inertes, por ejemplo alcoholes, hidrocarburos clorados aromáticos o clorados alifáticos, ésteres, éteres, amidas, nitrilos o mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usan alcoholes, en particular alcoholes terciarios tales como terc-butanol o alcohol terc-amílico, hidrocarburos clorados aromáticos o clorados alifáticos tales como clorobenceno y cloroformo como disolventes. De manera extraordinariamente preferente se usa terc-butanol.

20 Sorprendentemente resulta ventajoso el terc-butanol en comparación con alcoholes alifáticos primarios, dado que muestra sólo una tendencia despreciable a formar 3-alcoxi-4,5-dihidroisoxazoles, que han resultado inertes en la siguiente reacción con tiourea (ejemplo comparativo 1).

Las etapas de reacción i) y ii) del procedimiento de acuerdo con la invención se realizan en el mismo disolvente o diluyente, en una forma de realización especialmente preferente se realizan las dos etapas, i) y ii), en terc-butanol.

La cantidad de disolvente o diluyente se selecciona por regla general de modo que las mezclas de reacción sigan



siendo poco viscosas durante la reacción. En una forma de realización preferente se usan menos de 1 l, de manera especialmente preferente menos de 500 ml de disolvente por mol del 4,5-dihidroisoxazol 3-no sustituido de fórmula (II). Estas indicaciones se refieren a la cantidad total de disolvente en las etapas de reacción i) y ii). Lógicamente se usan por motivos de costes las cantidades más bajas posible de disolvente. Por regla general, por tanto, la cantidad de disolvente ascenderá a no más de 5 l por mol del 4,5-dihidroisoxazol 3-no sustituido de fórmula (II).

La reacción del compuesto de fórmula (II) para dar 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados se realiza mediante reacción con reactivos de halogenación, usándose el reactivo de manera equimolar o en exceso de hasta 10 veces, preferentemente en cantidad equimolar o en exceso de hasta 1,5 veces.

Son reactivos adecuados por ejemplo cloro o bromo elemental, disoluciones acuosas de hipoclorito, hipobromito, disoluciones de bromuros y cloruros inorgánicos tales como HCl, HBr, NaCl, KCl, NaBr o KBr en presencia de un agente de oxidación tal como peróxido de hidrógeno, peroxomonosulfato de potasio o peróxidos orgánicos tales como hidroperóxido de terc-butilo, la combinación de bromo y peróxido de hidrógeno, hipocloritos orgánicos tales como hipoclorito de terc-butilo, ácido tricloroisocianúrico, cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina. Los reactivos de halogenación pueden usarse como sustancia pura o como disolución en uno de los disolventes indicados anteriormente. Se prefieren especialmente los halógenos bromo y cloro.

En una forma de realización extraordinariamente preferente se introduce gas cloro en la disolución de reacción hasta que haya reaccionado completamente el material de partida. El desarrollo de la reacción puede seguirse por medio de procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo mediante análisis de HPLC del producto de reacción que se produce.

La reacción se realiza a temperaturas entre -30 °C y 150 °C, preferentemente a temperaturas entre -10 °C y 30 °C.

El producto de reacción de la etapa i), 4,5-dihidroisoxazol 3-halogenado de fórmula (III), puede usarse en el procedimiento de acuerdo con la invención directamente sin purificación o tras una purificación en la etapa ii) con tiourea para dar sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina de fórmula (I).

Una purificación del producto de reacción de la etapa i), 4,5-dihidroisoxazol 3-halogenado de fórmula (III), puede realizarse de manera en sí habitual, por ejemplo mediante destilación, cristalización, precipitación, extracción o cromatografía, preferentemente mediante destilación.

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar el producto de reacción de la etapa i), 4,5-dihidroisoxazol 3-halogenado de fórmula (III), directamente sin purificación en la etapa ii) con tiourea para dar sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina de fórmula (I).

En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar el producto de reacción de la etapa i), 4,5-dihidroisoxazol 3-halogenado de fórmula (III), directamente sin purificación en la etapa ii) con tiourea para dar sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina de fórmula (I) en el mismo recipiente de reacción, o sea en un procedimiento de un solo recipiente.

Tras la halogenación en la etapa i), eventualmente una purificación del producto de reacción, lavado del recipiente de reacción con nitrógeno o aplicación de vacío, se realiza la reacción para dar las sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (I) mediante adición de tiourea.

Por regla general se añade tiourea en la etapa ii) como sólido en porciones hasta que la reacción haya finalizado. Preferentemente se usa tiourea en cantidad equimolar o en exceso de hasta 1,2 veces, con respecto al 4,5-dihidroisoxazol 3-halogenado que se encuentra en la mezcla de reacción.

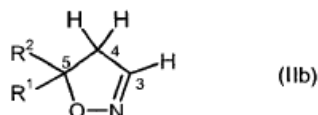
La reacción se realiza a temperaturas entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre temperatura ambiente y 50 °C.

Sorprendentemente, la reacción con tiourea en la etapa ii) del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en terc-butanol rápidamente en reacción completa también sin ácido añadido adicionalmente. En el documento EP 1 829 868, en un ejemplo comparativo en la reacción de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol aislado con tiourea en etanol sin adición de ácido se obtiene la sal de tiocarboxamidina deseada tras 10 h a 30 °C con rendimiento sólo del 10 %. El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida proporciona las correspondientes sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida con rendimientos muy altos. Una adición de ácido adicional no es necesaria en el procedimiento de acuerdo con la invención.

El procesamiento de la mezcla de reacción obtenida en la etapa ii) se realiza de manera en sí habitual. Por ejemplo puede purificarse el producto del procedimiento de acuerdo con la invención, sal de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (I), tras separar el disolvente mediante recristalización. De acuerdo con una forma de realización preferente, el producto precipita en forma cristalina, eventualmente tras la concentración de la disolución de reacción o adición de un antidisolvente, por ejemplo un disolvente no polar tal como acetona o tolueno, de la mezcla de reacción.

5 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se prepara el 4,5-dihidroisoxazol 3-no sustituido 5,5-disustituido de fórmula (IIb), en la que  $R^1$  y  $R^2$  significan alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ; o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos una cadena de alcanodiilo  $C_2-C_5$  que puede estar sustituida de una o cuatro veces con alquilo  $C_1-C_4$  y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido con alquilo  $C_1-C_4$ ; y  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno; en una etapa previa y, eventualmente tras cambiar el disolvente, se usa posteriormente en el procedimiento de acuerdo con la invención.

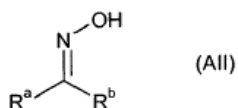
La etapa previa del procedimiento de acuerdo con la invención es un procedimiento para la preparación de 4,5-dihidroisoxazoles 5,5-disustituidos de fórmula (IIb),



10 en la que

$R^1$ ,  $R^2$  significan independientemente entre sí respectivamente alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ; o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos una cadena de alcanodiilo  $C_2-C_5$  que puede estar sustituida de una o cuatro veces con alquilo  $C_1-C_4$  y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido con alquilo  $C_1-C_4$ ;

caracterizado porque una oxima de fórmula (All)



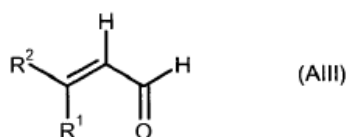
15

en la que

$R^a$ ,  $R^b$  significan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, hidroximino-alquilo  $C_1-C_4$ , fenilo, fenil-alquilo  $C_1-C_4$  o fenil-alqueno  $C_2-C_4$ , pudiendo estar sustituidos los anillos fenilo una o varias veces con alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , di-alquil( $C_1-C_4$ )amino, halógeno, hidroxilo o nitro; o  $R^a$  y  $R^b$  forman juntos una cadena de alcanodiilo  $C_2-C_5$ ;

20

se hace reaccionar con un compuesto carbonílico de fórmula (AIII),



en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados anteriormente;

en presencia de un catalizador y eventualmente en presencia de un disolvente.

25 Para la etapa previa del procedimiento de acuerdo con la invención se usan preferentemente compuestos de fórmulas (All) y (AIII) en las que las variables tienen respectivamente solas o en combinación los siguientes significados:

30  $R^1$  alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;  
 $R^2$  alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;  
 $R^a$  hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquil( $C_1-C_4$ )carbonilo, hidroximino-alquilo  $C_1-C_4$ ; y  
 $R^b$  alquilo  $C_1-C_6$ ; o  $R^a$  y  $R^b$  forman una cadena de alcanodiilo  $C_2-C_5$ .

De manera especialmente preferentemente se usan compuestos de fórmulas (All) y (AIII) en las que las variables tienen respectivamente solas o en combinación los siguientes significados:

35  $R^1$  alquilo  $C_1-C_4$ , en particular metilo o etilo, de manera especialmente preferente metilo;  
 $R^2$  alquilo  $C_1-C_4$ , en particular metilo o etilo, de manera especialmente preferente metilo;  
 $R^a$  hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , en particular metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, de manera especialmente preferente metilo y etilo; y

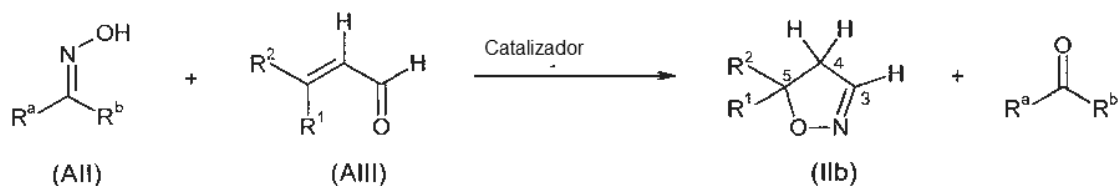
R<sup>b</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular metilo o etilo; o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> forman una cadena de alcanodifilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

De manera extraordinariamente preferente se usan compuestos de fórmulas (AII) y (AIII) en las que las variables tienen respectivamente solas o en combinación los siguientes significados:

- 5 R<sup>1</sup> metilo;  
 R<sup>2</sup> metilo;  
 R<sup>a</sup> metilo o etilo;  
 R<sup>b</sup> metilo o etilo.

10 Para la etapa previa del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar la oxima de fórmula (AII) con el compuesto carbonílico de fórmula (AIII) en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador ácido-base y eventualmente en presencia de un disolvente orgánico (esquema 4):

Esquema 4:



Las oximas de fórmula (AII) o bien pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por ejemplo de acuerdo con Yamane, M.; Narasaka, K., in Science of Synthesis, 27 (2004), pág. 605.

15 Los compuestos carbonílicos de fórmula (AIII) igualmente pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por ejemplo de acuerdo con Escher, I.; Glorius, F., in Science of Synthesis, 25 (2006), pág. 733.

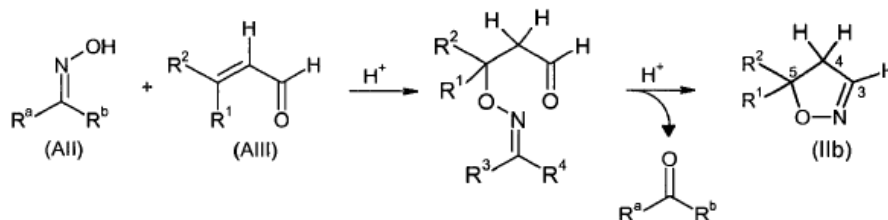
Por regla general se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (IIb) en las siguientes condiciones:

20 la oxima de fórmula (AII) y el compuesto carbonílico de fórmula (AIII) se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención en una proporción molar de 3:1 a 1:3. Preferentemente, el exceso de uno de los dos componentes asciende hasta el 20 % en mol, en particular del compuesto carbonílico de fórmula (AIII). La proporción molar preferente de la oxima (AII) con respecto al compuesto carbonílico (AIII) se encuentra correspondientemente en de 1,0:0,8 a 1,0:1,2, de manera especialmente preferente en de aproximadamente 1,0:1,0 a 1,0:1,1.

25 La reacción de la oxima de fórmula (AII) y del compuesto carbonílico de fórmula (AIII) se realiza en presencia de un catalizador. Son catalizadores adecuados determinados ácidos (catalizador ácido) o mezclas de determinados ácidos y determinadas bases (catalizador ácido-base).

El procedimiento catalizado con ácido de acuerdo con la invención puede representarse esquemáticamente tal como sigue:

30 Esquema 5:



Son catalizadores ácidos adecuados los donadores de protones (ácidos de Brönstedt), por ejemplo ácidos inorgánicos y orgánicos. Son ejemplos de ácidos inorgánicos ácidos hidrácidos y oxoácidos, en particular ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfónico y ácido fosfínico.

35 Son ejemplos de ácidos orgánicos ácidos alifáticos y aromáticos tales como ácidos alquilsulfónicos, ácidos arilsulfónicos, fosfatos de mono-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fosfatos de di-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fosfatos de monoarilo, fosfatos de diarilo, ácidos alquilcarboxílicos, ácidos haloalquilcarboxílicos y ácidos heterociclicarboxílicos, en particular ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido trifluoroacético y prolina.

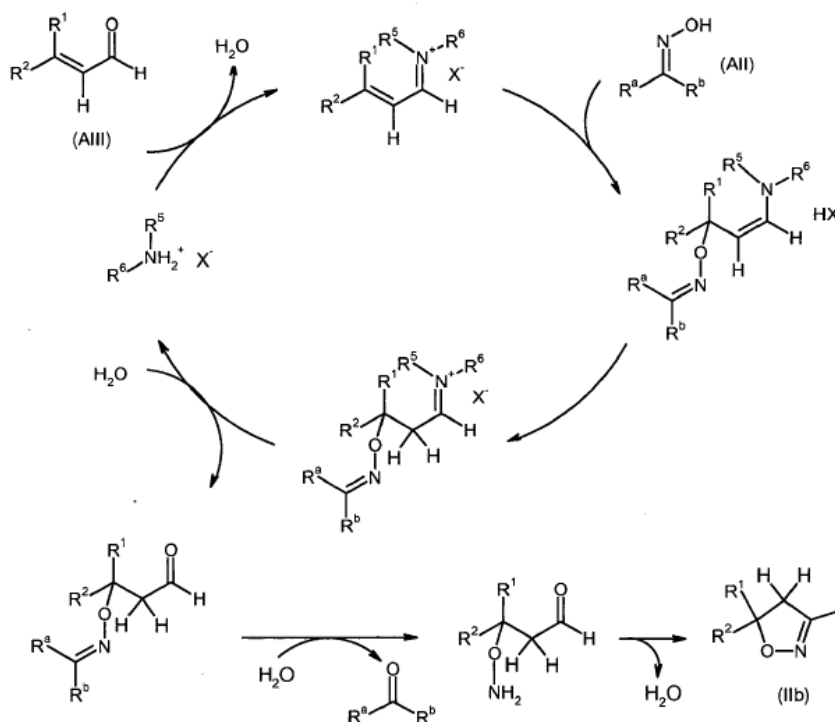
En general, la reacción catalizada con ácido con ácidos de este tipo se desarrolla con buen rendimiento, cuyo valor

de pKa es inferior a 3,5.

Si el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza únicamente con catálisis ácida, entonces se usan preferentemente ácidos fuertes tales como ácido fosfórico, fosfatos de mono-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fosfatos de di-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fosfatos de monoarilo, fosfatos de diarilo, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos o ácido trifluoroacético.

- 5 El procedimiento catalizado con ácido-base de acuerdo con la invención puede desarrollarse según el esquema siguiente:

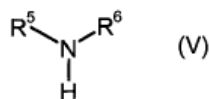
Esquema 6:



- 10 Son catalizadores ácido-base adecuados mezclas de los ácidos descritos anteriormente y determinadas bases, pudiéndose usar ácido y base de manera separada entre sí o como sal de adición de ácido.

Han resultado bases adecuadas los compuestos que contienen uno o varios heteroátomos, por ejemplo nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, siendo nitrógeno un heteroátomo preferente.

Son ejemplos de tales bases aminas primarias o secundarias de fórmula (V)



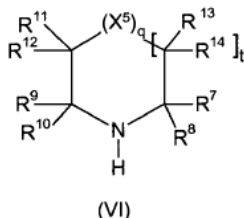
- 15 en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tri-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y en la que las partes de arilo y heteroarilo de los propios sustituyentes pueden estar sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carboniloxilo;
- 20 y en la que R<sup>5</sup> puede significar adicionalmente hidrógeno.

- 25 Se prefieren compuestos de fórmula (V) en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, tri-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, arilo o aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y en los que las partes arilo de los propios sustituyentes pueden estar sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carboniloxilo; y en los que R<sup>5</sup> puede significar adicionalmente hidrógeno.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (V) en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> significan independientemente entre sí

respectivamente metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, bencilo o trimetilsililo; y en los que R<sup>5</sup> puede significar adicionalmente hidrógeno; por ejemplo N-metilaniлина.

Como alternativa R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar juntos una estructura de anillo de fórmula (VI),



5 en la que

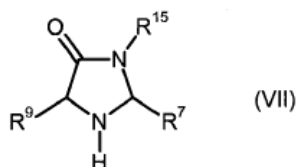
X<sup>5</sup> representa O, S, NR<sup>15</sup> o CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

q es 0 o 1;

t es 0 o 1; y

10 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> independientemente entre sí se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, arilo, heteroarilo, aril-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y en la que el propio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido con arilo, heteroarilo, heterociclo o trimetilsililoxilo y en la que las partes arilo, heterociclo y heteroarilo de los propios sustituyentes pueden estar sustituidas con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoiloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carboniloxilo; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> y/o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ceto; y R<sup>15</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 Se prefieren aminas de fórmula (V) o (VI) en las que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el grupo NH forman un anillo de imidazolin-5-ona de fórmula (VII),



en la que los sustituyentes tienen la definición mencionada anteriormente.

25 A este respecto se prefieren especialmente compuestos en los que R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> independientemente entre sí se seleccionan de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente de metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo y fenilmetilo.

30 Por regla general los catalizadores se añaden a la mezcla de reacción en cantidad catalítica. En una forma de realización de acuerdo con la invención, la proporción molar del compuesto de fórmula (AII) con respecto a los catalizadores ácidos o con respecto a los catalizadores ácido-base se encuentra por debajo de 1:0,1. En una forma de realización preferente, la proporción molar se encuentra por debajo de 1:0,05, en una forma de realización especialmente preferente por debajo de 1:0,02.

La oxima de fórmula (AII) y el compuesto carbonílico de fórmula (AIII) pueden hacerse reaccionar de acuerdo con la invención tanto sin adición de un disolvente como con adición de un disolvente adecuado.

De acuerdo con una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se hacen reaccionar entre sí la oxima de fórmula (AII) y el compuesto carbonílico de fórmula (AIII) con adición de un disolvente.

35 La cantidad de disolvente o diluyente se selecciona por regla general de modo que las mezclas de reacción sigan siendo poco viscosas durante la reacción.

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, la proporción del disolvente en la mezcla de reacción, o sea antes del inicio de la reacción, asciende a menos del 80 % en peso.

40 Son disolventes adecuados disolventes orgánicos, por ejemplo hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m-, p-dimetilbenceno, 1,3,5-trimetilbenceno, etilbenceno, clorobenceno, o-, m-, p-diclorobenceno, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como tetracloroetano, triclorometano, diclorometano y dicloroetano, hidrocarburos

alifáticos tales como pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, metilciclopentano y ciclohexano, éteres tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano y dioxano, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, alcoholes terciarios tales como terc-butanol y alcohol terc-amílico, ésteres tales como acetato de etilo, nitrilos tales como acetonitrilo o mezclas de los disolventes mencionados.

- 5 Son disolventes preferentes hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos halogenados, hidrocarburos alifáticos, éteres y alcoholes.

Son disolventes especialmente preferentes hidrocarburos aromáticos, en particular tolueno, clorobenceno, o-, m-diclorobenceno, alcoholes terciarios tales como terc-butanol y alcohol terc-amílico y mezclas de estos disolventes.

- 10 Conforme a la invención el procedimiento para la preparación del 4,5-dihidroisoxazol 3-no sustituido 5,5-disustituido de fórmula (II) se realiza en el mismo disolvente que la halogenación posterior y la formación de la sal de tiocarboxamidina para la preparación de la sal de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarbamidina 5,5-disustituida de fórmula (I), en particular en terc-butanol.

- 15 Por regla general esto no depende de en qué orden se dispongan o se añadan la oxima de fórmula (All), el compuesto carbonílico de fórmula (AIII), el catalizador y eventualmente el disolvente en el recipiente de reacción. De acuerdo con una forma de realización de la invención se disponen la oxima de fórmula (All) y el compuesto carbonílico de fórmula (AIII) y eventualmente el disolvente y se ajusta la temperatura deseada. A continuación se añade el catalizador. De acuerdo con otra forma de realización de la invención se disponen la oxima de fórmula (All), el catalizador y eventualmente el disolvente y se ajusta la temperatura deseada. A continuación se añade el compuesto carbonílico de fórmula (AIII).

- 20 Por adición se entiende a este respecto tanto la adición en porciones como continua de una sustancia. La adición del catalizador o del compuesto carbonílico de fórmula (AIII) se realiza preferentemente sin disolvente o de manera disuelta en un disolvente orgánico definido tal como anteriormente en el transcurso de la reacción.

Normalmente se trabaja a una temperatura de reacción de -40 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 60 °C, en particular de 0 °C a 30 °C.

- 25 La mezcla de reacción puede alimentarse sin procesamiento posterior o tras eliminar el compuesto carbonílico producido directamente a otro procedimiento. La eliminación del compuesto carbonílico se realiza con medios conocidos por el experto, por ejemplo mediante destilación o filtración. El producto de reacción, el 4,5-dihidroisoxazol 5,5-disustituido de fórmula (II), puede separarse también de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante destilación directa, extracción o cromatografía, preferentemente mediante destilación.

- 30 En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención el producto de reacción de la etapa previa, el 4,5-dihidroisoxazol 3-no sustituido 5,5-disustituido de fórmula (IIb), tras separación por destilación del compuesto carbonílico producido se usa de manera directa posteriormente en la etapa i) del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I).

#### Ejemplos de realización:

- 35 **Ejemplo 1: (catálisis ácido-básica)**

Síntesis de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

- 40 Se mezclaron 10,0 g (0,137 mol; 100 % en mol) de acetoxima con 12,7 g (0,151 mol, 110 % en mol) de 3-metil-2-butenal y se enfriaron hasta 10 °C. A esta mezcla se añadió en el transcurso de 3 h en porciones una mezcla de 0,13 g (1,2 mmol, 0,9 % en mol) de N-metilanilina y 0,14 g (1,2 mmol, 0,9 % en mol) de ácido trifluoroacético y se elevó la temperatura tras el 20 % de la adición hasta 22 °C. Tras 3 h se aisló el producto de valor de la mezcla de reacción mediante destilación fraccionada a vacío. Punto de ebullición 44-48 °C a 1,7-1,8 kPa. Se obtuvieron 10,0 g de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol, de acuerdo con RMN-<sup>1</sup>H al 89 % (66 %).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 7,06 (s a, 1 H).

#### Ejemplo 2: (catálisis ácido-básica)

- 45 Síntesis de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

- 50 Se mezclaron 50,0 g (0,684 mol, 100 % en mol) de acetoxima con 62,6 g (0,744 mol, 109 % en mol) de 3-metil-2-butenal y se enfriaron hasta 10-15 °C. A esta mezcla se añadieron en el transcurso de 48 h 1,5 g (6,8 mmol, 1 % en mol) de trifluoroacetato de N-metilanilinio en porciones de 0,1 g. El producto de valor se aisló a continuación de la mezcla de reacción mediante destilación fraccionada a vacío. Punto de ebullición 44-48 °C a 1,7-1,8 kPa. Se obtuvieron 56,9 g de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol, de acuerdo con RMN-<sup>1</sup>H al > 91 % (76%).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 7,06 (s a, 1 H).

**Ejemplo 3: (catálisis ácida)**

Síntesis de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

Se mezclaron 4,35 g de acetoxima (59,5 mmol, 100 % en mol) y 5,27 g de 3-metil-2-butenal (62,6 mmol, 105 % en mol) y se mezclaron con 0,13 g de ácido trifluoroacético (1,1 mmol, 1,9 % en mol). Se agitó durante 60 h a temperatura ambiente y se destiló el producto a vacío (46 °C, 1,8 kPa). Se obtuvieron 4,7 g de aceite incoloro, según RMN con una pureza > 95% (45,0 mmol, 76 %).

**Ejemplo 4: (catálisis ácido-básica)**

Síntesis de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

Se dispusieron 0,4 g de (2S,5S)-2-terc-butil-3-metil-5-bencil-4-imidazolinona (1,6 mmol, 1 % en mol) en 50 ml de n-pentano y se mezclaron a 0 °C con 0,19 g de ácido trifluoroacético (1,6 mmol, 1 % en mol). Se agitó durante 30 min a -3 - 0 °C. A la suspensión producida se añadieron a 0 °C 11,9 g de acetoxima (0,163 mol, 100 % en mol), se calentó la mezcla a 20 °C y se añadieron gota a gota 16,5 g de 3-metil-2-butenal (0,196 mol, 120 % en mol) en el intervalo de 5 min. Se agitó durante 16 h a esta temperatura y se aisló el producto mediante destilación. Se obtuvieron 15,5 g de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol con una pureza (CG) del 88 %, de manera correspondiente a un rendimiento del 84 %.

**Ejemplo 5: Síntesis de 3-cloro-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoxazol**

Se disolvieron 0,61 g (6,2 mmol, 100 % en mol) de 4,5-dihidro-5,5-dimetilisoxazol en 15 ml de tetracloruro de carbono. Se introdujo a 24-33 °C gas cloro hasta que hubo reaccionado completamente el producto de partida. El disolvente se expulsó a 25 °C mediante un flujo de nitrógeno. Se obtuvieron 0,67 g de 3-cloro-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoxazol como aceite incoloro, según CG y RMN con una pureza del 90 %, rendimiento del 75 %. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (s, 6H), 2,93 (s, 2H).

**Ejemplo 6: Síntesis de clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina con producto de partida destilado**

Se disolvieron 14,4 g (al 90 % según HPLC, 130 mmol, 100 % en mol) de 4,5-dihidro-5,5-dimetilisoxazol en 20 g de terc-butanol. En el transcurso de una hora se gasificaron a 22-27 °C 12 g (170 mol, 130 % en mol) de cloro por inmersión y la disolución se lavó a continuación durante una hora con nitrógeno. Se añadieron 7,1 g (93 mmol, 72 % en mol) de tiourea como sólido y se agitó la mezcla de reacción durante tres horas a 20 °C. Para completar la reacción se añadió 1,0 g (13 mmol, 10 % en mol) de tiourea y se agitó la mezcla durante 60 h horas. El disolvente se separó a presión reducida y se suspendió el residuo en éter de petróleo. El residuo se separó por filtración con succión y se secó; pesada final 26 g. Una muestra de 10 g se recrystalizó en isopropanol. Se obtuvieron 6,2 g del producto como sólido incoloro, rendimiento del 59 %. Punto de fusión 138-140 °C.

**Ejemplo 7: Síntesis de clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina partiendo de 3-metil-2-butenal**

Se mezclaron 41,1 g (0,56 mol, 100 % en mol) de acetoxima en 150 ml de clorobenceno y con 1,0 g de triflato de N-metilaniilinio (4,5 mmol, 0,8 % en mol). En el transcurso de tres horas se añadieron 48,7 g (0,58 mol, 103 % en mol) de 3-metil-2-butenal a una temperatura de 20-23 °C. Se agitó durante 16 h a esta temperatura y se separó por destilación la acetona producida durante la reacción (50 °C, 12 kPa). Se gasificaron 93 g (1,31 mol, 230 % en mol) de cloro a 0-5 °C en el transcurso de 5 h. La disolución se lavó con nitrógeno, se añadieron 200 ml de etanol y se elevó la temperatura hasta 45-50 °C. Se añadieron 24,4 g (0,32 mol, 57 % en mol) de tiourea en porciones como sólido y la mezcla se agitó durante 16 h a 20 °C. El material no disuelto se separó por filtración y se separó por destilación etanol a presión reducida hasta que comenzó la cristalización del producto. Se añadió algo de acetona, se separó por filtración el producto y se secó a vacío. Rendimiento 31,0 g (148 mmol, 26 %) de cristales blancos finos, pureza por HPLC del 99,3 %. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (s, 6H), 3,07 (s, 2H), 9,74 (a, 4H).

**Ejemplo 8: Síntesis de clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina partiendo de acetoxima**

Se disolvieron 0,37 g (3,5 mmol, 1,0 % en mol) de N-metilaniilina en 60 g de n-pentano. A 0 °C se añadieron a esta disolución 0,40 g (3,5 mmol, 1,0 % en mol) de ácido trifluoroacético y se agitó la suspensión resultante durante 10 min. Se añadieron 25,0 g (0,342 mol, 100 % en mol) de acetoxima y se calentó la mezcla a 24-26 °C. A continuación se añadieron gota a gota 29,4 g (0,350 mol, 102 % en mol) de 3-metil-2-butenal en el intervalo de 2 h mientras que se mantuvo la temperatura a 25 °C. Se agitó durante 60 h a 20 °C y se completó la reacción mediante adición de 1,5 g (18 mmol, 5 % en mol) de 3-metil-2-butenal en 16 h. La acetona formada se separó con presión reducida, se añadieron 80 g de terc-butanol y se separó del mismo 10 g mediante destilación a través de una columna Vigreux de 20 cm. Se gasificaron 26,0 g (0,366 mol, 107 % en mol) de cloro con inmersión a 15-20 °C en el intervalo de 2 h y se lavó la mezcla de reacción a continuación durante 15 min con nitrógeno. Se añadieron 23,5 g

(0,31 mol, 90 % en mol) de tiourea en porciones a 20 °C hasta que se mostró según HPLC un a conversión completa de la 3-cloro-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoaxolina formada. El disolvente se separó con presión reducida, se suspendió el residuo en éter de petróleo y se desechó la disolución sobrenadante. El producto bruto se disolvió en etanol:clorobenceno / 2,5:1 a 80 °C, las proporciones insolubles se separaron por filtración, el etanol se separó con presión reducida y la cristalización se inició mediante enfriamiento y adición de acetona. El producto se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó a vacío. Se obtuvieron 39,2 g (0,187 mol, rendimiento del 55 %) de clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tio-carboxamidina como cristales incoloros. Punto de fusión 146-147 °C.

**Ejemplo 9: Síntesis de 3-[(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonil]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoaxazol partiendo de clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina**

A) 3-[(5-Hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoaxazol

Se disolvieron 1,49 g (al 97 %, 36 mmol, 300 % en mol) de hidróxido de sodio en 12 g de agua y se añadieron en porciones 2,0 g (12 mmol, 100 % en mol) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol. A la disolución transparente se añadió gota a gota a 24 °C en el intervalo de 65 min una disolución de formaldehído (36,5 % en agua, 2,97 g, 36 mmol, 300 % en mol) y se agitó durante 90 min a esta temperatura. A continuación se añadieron gota a gota 3,12 g (al 92 %, 14 mmol, 120 % en mol) de clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina, disueltos en 12,8 g de agua. Se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron 5,9 g de ácido clorhídrico (al 37 %, 60 mmol, 500 % en mol) a 14-18 °C, seguido de 12 ml de agua. Se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El precipitado producido se filtró y se lavó dos veces con en cada caso 10 ml de agua y dos veces con en cada caso 15 g de n-hexano. Tras secado se obtuvieron 3,08 g de un residuo cristalino que se usó posteriormente sin purificación.

B) 3-[(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoaxazol

El residuo obtenido (3,05 g, 10 mmol, 100 % en mol) se disolvió en 30 ml de acetonitrilo, se añadieron 1,22 g (al 97 %, 30 mmol, 250 % en mol) de hidróxido de sodio a 20-24 °C y se agitó la disolución durante 100 min a 23 °C. Se enfrió hasta 5 °C y se gasificaron 5,34 g (62 mmol, 620 % en mol) de clorodifluorometano en el intervalo de 45 min a 5-15 °C. Se agitó durante 60 h a temperatura ambiente, se mezcló la mezcla de reacción con 15 ml de tolueno y se añadieron 15 ml de agua. Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico (al 37 %) para disolver los componentes insolubles. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo otra vez con 15 ml de tolueno y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 15 ml de agua y 15 ml de disolución de cloruro de sodio saturada. Se obtuvieron 2,9 g de aceite parduzco que se usó posteriormente sin purificación adicional.

C) 3-[(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonil]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoaxazol

Se disolvieron 2,8 g (7,8 mol) del aceite obtenido en 8 ml de ácido acético y se mezclaron con 80 mg (0,23 mmol, 3 % en mol) de wolframato de sodio dihidratado. Se añadió gota a gota a 23-34 °C en el intervalo de 20 min peróxido de hidrógeno (al 30 %, 2,21 g, 20 mmol, 250 % en mol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto se precipitó mediante adición de 4 g de agua y enfriamiento hasta 1 °C. Tras una hora a 10 °C se separó por filtración el sólido y se lavó dos veces con en cada caso 20 g de agua y 20 ml de éter de petróleo. Se obtuvo 1,0 g (2,6 mmol) de un sólido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 6,82 (t, 1 H), 4,60 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 1,51 (s, 6H).

**Ejemplo comparativo 1: reacción de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol con gas cloro en etanol**

Se disolvieron 10,0 g (al 90,2 %, 91,0 mmol, 100 % en mol) de 5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol en 20 g de etanol. A 15-35 °C se gasificaron 12,0 g (169 mmol, 190 % en mol) de cloro con inmersión y se lavó la disolución a continuación durante 1 h con nitrógeno. Según HPLC/EM cualitativa se obtuvo una mezcla de 3-etoxi-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol y 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol en la proporción 3,5 : 1. La mezcla de reacción se mezcló con 5,6 g (73,6 mmol, 81 % en mol) de tiourea y se agitó durante 16 h a 22 °C. El 3-etoxi-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol no había reaccionado a esta temperatura y se encontraba sin modificar además de grandes cantidades de tiourea. La temperatura se elevó durante 7 h hasta 50 °C, sin embargo también a continuación se detectaron por HPLC sólo trazas del clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina deseado además de productos de descomposición.

**Ejemplo comparativo 2: influencia de ácido en la etapa ii) de la reacción con tiourea**

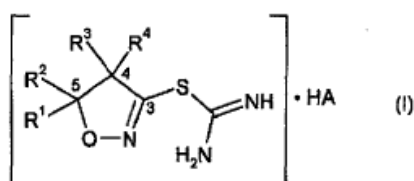
Se disolvieron 0,5 g (al 91,4 %, 3,4 mmol) de 3-cloro-4,5-dihidro-5,5-dimetilisoaxazol recién destilado en 5 g de terc-butanol y se mezclaron a 25 °C con 0,25 g (3,3 mmol) de tiourea y 3 gotas de ácido clorhídrico al 32 %. Un control de reacción por HPLC dio como resultado tras 3,5 h una conversión en el clorhidrato de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisoxazol-3-il)]tiocarboxamidina del 39 %. En una muestra de comparación tratada de manera idéntica sin adición de ácido clorhídrico no pudo determinarse tras 3,5 h ninguna conversión en el producto.



REIVINDICACIONES

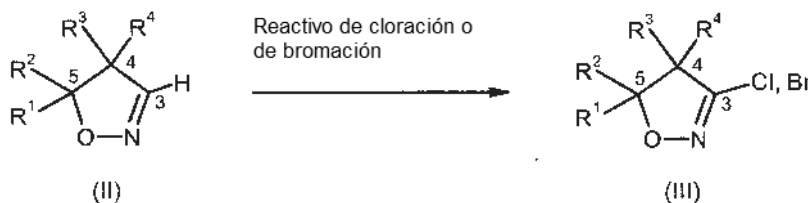
1. Procedimiento para la preparación de sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina 5,5-disustituida de fórmula (I), en la que

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos una cadena de alcanodifilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar sustituida de una o cuatro veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- A significa cloro o bromo;

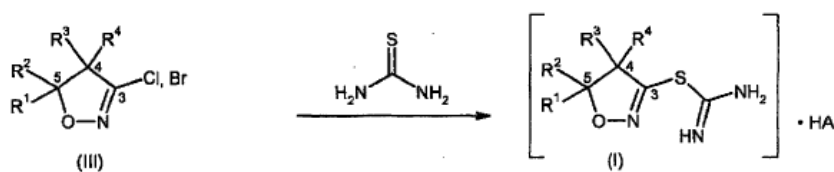


caracterizado porque

i) se hacen reaccionar 4,5-dihidroisoxazoles 3-no sustituidos de fórmula (II) en primer lugar con un reactivo de cloración o de bromación para dar 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados de fórmula (III) y



ii) los 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados de fórmula (III) reaccionan a continuación con tiourea para dar los compuestos de fórmula (I),



en el que las etapas i) y ii) se realizan en el mismo disolvente, terc-butanol o alcohol terc-amílico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan independientemente entre sí respectivamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos una cadena de alcanodifilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> que puede estar sustituida de una a cuatro veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o puede estar interrumpida por oxígeno o por nitrógeno eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan hidrógeno.

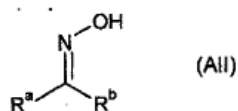
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que significan

- R<sup>1</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>2</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>3</sup> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo; y
- R<sup>4</sup> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo.

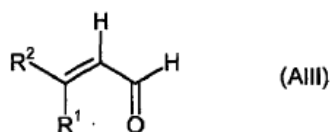
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que significan

R<sup>1</sup> metilo;  
 R<sup>2</sup> metilo;  
 R<sup>3</sup> hidrógeno; y  
 R<sup>4</sup> hidrógeno.

- 5 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el disolvente es terc-butanol.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que como reactivo de cloración o de bromación se usan cloro o bromo elemental.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el producto de reacción de la etapa i), 4,5-dihidroisoxazoles 3-halogenados de fórmula (III), se hace reaccionar directamente sin purificación en la etapa ii) con tiourea para dar sales de 4,5-dihidroisoxazol-3-tiocarboxamidina de fórmula (I).
- 10 8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** las etapas i) y ii) se realizan en un procedimiento de un solo recipiente.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** los 4,5-dihidroisoxazoles 3-no sustituidos de fórmula (II) se preparan en una etapa previa mediante reacción de una oxima de fórmula (All)



- 15 en la que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> significan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, hidroxiimino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo una o varias veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, halógeno, hidroxilo o nitro;
- 20 o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> forman juntos una cadena de alcanodiílo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;  
 con un compuesto carbonílico de fórmula (AIII),



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados mencionados en las reivindicaciones 2 a 4;  
 en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador ácido-base y eventualmente en presencia de un disolvente orgánico.