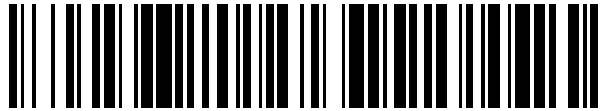


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 710**

51 Int. Cl.:

C07D 231/16 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006 E 06723163 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 1858858**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de alquilanilidas**

30 Prioridad:

02.03.2005 DE 102005009457

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.08.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

STRAUB, ALEXANDER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 710 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

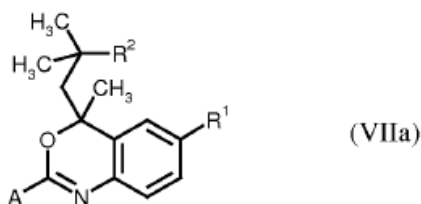
Procedimiento para la preparación de alquilanilidas

La presente invención se refiere a derivados de benzoxazina.

5 Es ya conocido que se obtienen alquilanilidas mediante reacción del cloruro de ácido deseado con el derivado de alquilanilina correspondiente (véanse los documentos EP-A 0 824 099, WO 03/010149).

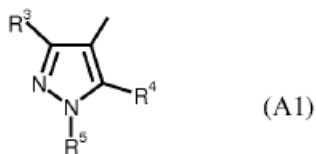
Además es conocido que se obtienen alquilanilidas hidrogenándose las alquenil- o alquinilanilidas correspondientes, pudiendo obtenerse las alquenilanilidas a partir de acilanilidas mediante reacción con un compuesto de ácido fosfórico en una reacción de tipo Wittig (véase el documento WO 03/010149).

Son objeto de la presente invención benzoxazinas de fórmula (VIIa)



10 en la que

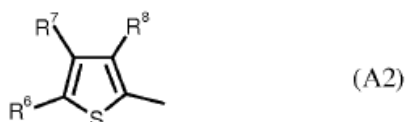
- R¹ representa hidrógeno o flúor,
- R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,
- A representa el resto de fórmula (A1)



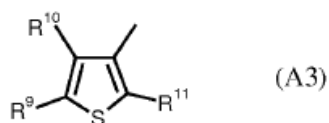
15 en la que

- R³ representa hidrógeno, ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₄ alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄ o haloalquiltio C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno, aminocarbonilo o aminocarbonil-alquilo C₁-C₄,
- R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ hidroxil-alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄,
- R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ hidroxil-alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ haloalquilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ haloalcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno, o fenilo,

o
25 A representa el resto de fórmula (A2)



- en la que
- R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
 - R⁸ representa halógeno, ciano o alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,
- o
A representa el resto de fórmula (A3)



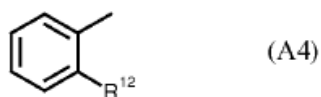
en la que

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

5 R¹¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A4)



en la que

10 R¹² representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄ o haloalquiltio C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A5)



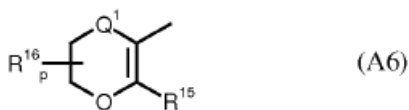
15 en la que

R¹³ representa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilsulfinilo C₁-C₄ o alquilsulfonilo C₁-C₄,

20 o

A representa el resto de fórmula (A6)



en la que

25 R¹⁵ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹⁶ representa alquilo C₁-C₄,

Q¹ representa S (azufre), O (oxígeno), SO, SO₂ o CH₂,

p representa 0, 1 o 2, representando R¹⁶ restos idénticos o distintos, cuando p representa 2,

o

A representa el resto de fórmula (A7)



30

en la que

R¹⁷ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A8)

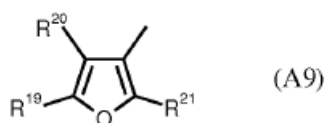


5 en la que

R¹⁸ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A9)



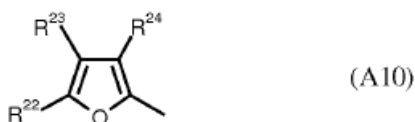
10 en la que

R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, amino, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R²¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

15 A representa el resto de fórmula (A10)



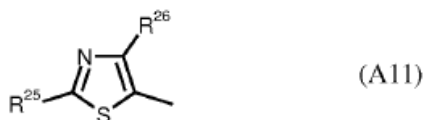
en la que

R²² y R²³ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, amino, nitro, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

20 R²⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A11)



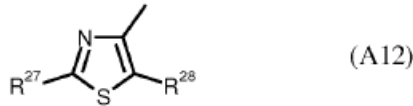
en la que

25 R²⁵ representa hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R²⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A12)



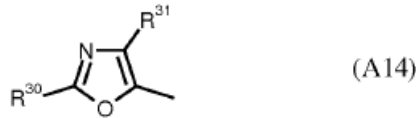
en la que

- 5 R²⁷ representa hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
 R²⁸ representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
 o
 A representa el resto de fórmula (A13)



en la que

- 10 R²⁹ representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
 o
 A representa el resto de fórmula (A14)



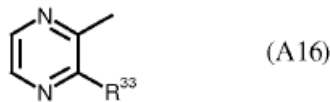
en la que

- 15 R³⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 R³¹ representa halógeno o alquilo C₁-C₄,
 o
 A representa el resto de fórmula (A15)



20 en la que

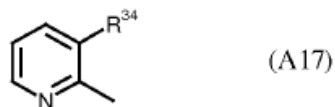
- R³² representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
 o
 A representa el resto de fórmula (A16)



25 en la que

- R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
 o

A representa el resto de fórmula (A17)

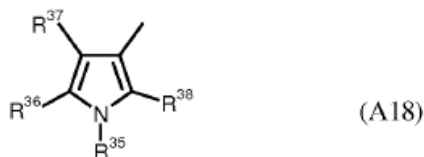


en la que

5 R³⁴ representa halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A18)



en la que

10 R³⁵ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, di(alquilo C₁-C₄)aminosulfonilo, alquilcarbonilo C₁-C₆ o en cada caso dado el caso benzoílo o fenilsulfonilo sustituido,

R³⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

15 R³⁷ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,
R³⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A19)

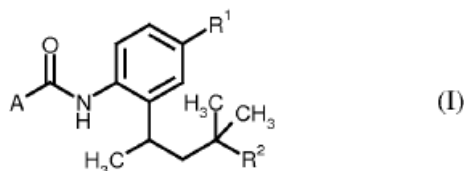


en la que

20 R³⁹ representa alquilo C₁-C₄.

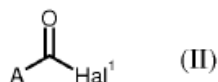
Procedimiento para la preparación

Procedimiento para la preparación de benzoxazinas de fórmula (VIIa), caracterizado porque alquilanilidas de fórmula (I)



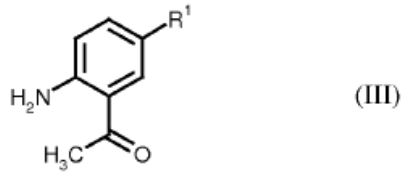
25 en la que R¹, R² y A tienen los significados indicados anteriormente,

a) se hacen reaccionar en una primera etapa con halogenuros de ácido carboxílico de fórmula (II)

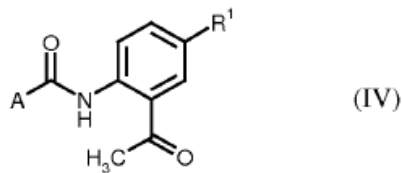


en la que

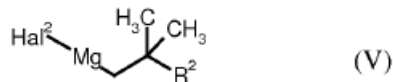
- A tiene el significado indicado anteriormente y
 Hal^1 representa flúor, cloro o bromo,
 con derivados de acetofenona de fórmula (III) o sus sales



- 5 en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,
 dado el caso en presencia de un aglutinante de ácido y dado el caso en presencia de un diluyente, y
 b) las acetilanilidas así obtenidas de fórmula (IV)



- 10 en la que A y R^1 tienen los significados indicados anteriormente,
 se hacen reaccionar en una segunda etapa con un reactivo de Grignard de fórmula (V)

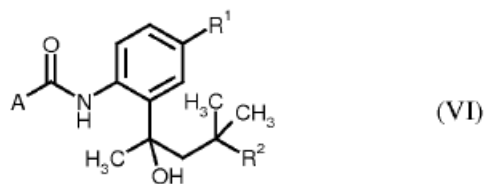


en la que

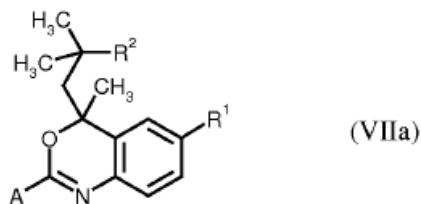
- 15 R^2 tiene el significado indicado anteriormente y
 Hal^2 representa cloro, bromo o yodo,
 en presencia de un diluyente,

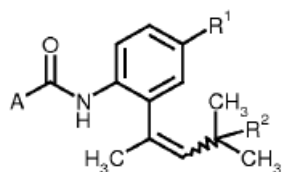
y

- c) las hidroxialquilcarboxianilidas así obtenidas de fórmula (VI)

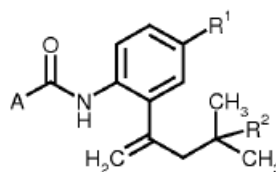


- 20 en la que R^1 , R^2 y A tienen los significados indicados anteriormente, se hacen reaccionar en presencia de un
 ácido y en presencia de un diluyente, y se obtienen las benzoxazinas de fórmula (VIIa) y alquenilánilidas de
 fórmulas (VIIb) y (VIIc)





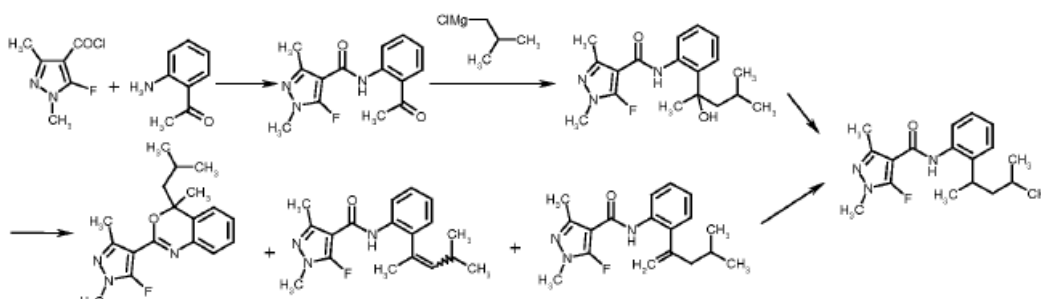
(VIIb)



(VIIc)

5 Sorprendentemente en la tercera etapa (escisión de agua) en cortos tiempos de reacción preferentemente la oxazina de fórmula general (VIIa), mientras que en tiempos de reacción más largos y con otros reactivos de escisión de agua se observa la formación preferida de las alquenilamidas (VIIb) y (VIIc). Estas pueden hidrogenarse a su vez en condiciones más suaves.

Si se usa por ejemplo cloruro de ácido 1,3-dimetil-5-fluoro-4-pirazolcarboxílico y 2-amino-acetofenona como materiales de partida, el procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de fórmulas:



10 Los halogenuros de ácido carboxílico usados como materiales de partida en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se definen en general por la fórmula (II). Hal¹ representa preferentemente flúor o cloro.

El sustituyente A tiene los significados indicados anteriormente A1 a A19.

- A representa preferentemente uno de los restos A1, A2, A3, A4, A5, A6, A9, A10, A11, A12, A16, A17 o A18.
- A representa de manera especialmente preferente uno de los restos A1, A2, A3, A4, A5, A6, A9, A11, A16, A17, A18.
- A representa de manera muy especialmente preferente el resto A1.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A2.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A3.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A4.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A5.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A6.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A9.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A11.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A16.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A17.
- A representa además de manera muy especialmente preferente el resto A18.

En los restos A1 a A19 los sustituyentes indicados anteriormente tienen los siguientes significados preferidos.

- R³ representa preferentemente hidrógeno, ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, iso-propilo, metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₂ haloalcoxilo C₁-C₂ en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo, trifluorometiltio, difluorometiltio, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo o aminocarboniletilo
- R³ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, iso-propilo, monofluorometilo, monofluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroclorometilo, triclorometilo diclorometilo, ciclopropilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, triclorometoxilo, metiltio, etiltio, trifluorometiltio o difluorometiltio.
- R³ representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, iso-propilo, monofluorometilo, monofluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo
- R³ representa en particular preferentemente metilo, difluorometilo, trifluorometilo o 1-fluoroetilo
- R⁴ representa preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, metiltio o etiltio.

	R ⁴	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo o metilo.
	R ⁴	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro o metilo.
	R ⁵	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo, hidroximetilo, hidroxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo.
5	R ⁵	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, trifluorometilo, difluorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo o fenilo
	R ⁵	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo
	R ⁵	representa en particular <u>preferentemente</u> metilo.
10	R ⁶ y R ⁷	representan independientemente entre sí <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ⁶ y R ⁷	representan independientemente entre sí <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, difluorometilo trifluorometilo difluoroclorometilo o triclorometilo.
	R ⁶ y R ⁷	representan independientemente entre sí <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o triclorometilo
15	R ⁶ y R ⁷	representan en particular <u>preferentemente</u> en cada caso hidrógeno.
	R ⁸	representa <u>preferentemente</u> flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, haloalquilo C ₁ -C ₂ o haloalcoxilo C ₁ -C ₂ en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ⁸	representa <u>de manera especialmente preferente</u> flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, difluoroclorometoxilo o triclorometoxilo.
20	R ⁸	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo.
	R ⁸	representa en particular <u>preferentemente</u> metilo.
	R ⁹ y R ¹⁰	representan independientemente entre sí <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
25	R ⁹ y R ¹⁰	representan independientemente entre sí <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
	R ⁹ y R ¹⁰	representan independientemente entre sí <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o triclorometilo.
30	R ⁹ y R ¹⁰	representan en particular <u>preferentemente</u> en cada caso hidrógeno.
	R ¹¹	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ¹¹	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o trifluorometilo.
35	R ¹¹	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> metilo.
	R ¹²	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₂ , haloalcoxilo C ₁ -C ₂ o C ₁ -C ₂ -halógenoalquiltio en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ¹²	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroclorometilo, triclorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, difluoroclorometoxilo, triclorometoxilo, trifluorometiltio, difluorometiltio, difluoroclorometiltio o triclorometiltio.
40	R ¹²	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, triclorometilo, metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, haloalquilo C ₁ -C ₂ o haloalcoxilo C ₁ -C ₂ en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ¹²	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, difluoro-metilo, trifluorometilo o triclorometilo.
45	R ¹²	representa en particular <u>preferentemente</u> yodo, metilo, difluorometilo o trifluorometilo.
	R ¹³	representa <u>preferentemente</u> flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, alquilo C ₁ -C ₄ , metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, haloalquilo C ₁ -C ₂ o haloalcoxilo C ₁ -C ₂ en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
50	R ¹³	representa <u>de manera especialmente preferente</u> flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, triclorometilo, metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, difluoroclorometoxilo o triclorometoxilo.
	R ¹³	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
55	R ¹⁴	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C ₁ -C ₄ , metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, haloalquilo C ₁ -C ₂ o haloalcoxilo C ₁ -C ₂ en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquilsulfonilo C ₁ -C ₂ o alquilsulfonilo C ₁ -C ₂ .
	R ¹⁴	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, triclorometilo, metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, difluoroclorometoxilo, triclorometoxilo, metilsulfonilo o metilsulfonilo.
60	R ¹⁴	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, metilsulfonilo o metilsulfonilo.
	R ¹⁴	representa en particular <u>preferentemente</u> hidrógeno.

	R ¹⁵	representa <u>preferentemente</u> metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ¹⁵	representa <u>de manera especialmente preferente</u> metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
5	R ¹⁶	representa <u>preferentemente</u> metilo o etilo.
	R ¹⁶	representa <u>de manera especialmente preferente</u> metilo.
	Q ¹	representa <u>preferentemente</u> S (azufre), SO ₂ o CH ₂ .
	Q ¹	representa <u>de manera especialmente preferente</u> S (azufre) o CH ₂ .
	Q ¹	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> S (azufre).
10	p	representa <u>preferentemente</u> 0 o 1.
	p	representa <u>de manera especialmente preferente</u> 0.
	R ¹⁷	representa <u>preferentemente</u> metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ¹⁷	representa <u>de manera especialmente preferente</u> metilo, etilo, trifluorometilo difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
15	R ¹⁷	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
	R ¹⁸	representa <u>preferentemente</u> metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
20	R ¹⁸	representa <u>de manera especialmente preferente</u> metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
	R ¹⁸	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo
25	R ¹⁹ y R ²⁰	representan independientemente entre sí <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ¹⁹ y R ²⁰	representan independientemente entre sí <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
	R ¹⁹ y R ²⁰	representan independientemente entre sí <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo
30	R ¹⁹ y R ²⁰	representan en particular <u>preferentemente</u> en cada caso hidrógeno.
	R ²¹	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ²¹	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, trifluoro-metilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
35	R ²¹	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
	R ²¹	representa en particular <u>preferentemente</u> metilo.
	R ²² y R ²³	representan independientemente entre sí <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, nitro, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
40	R ²² y R ²³	representan independientemente entre sí <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo
	R ²² y R ²³	representan independientemente entre sí <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
	R ²² y R ²³	representan en particular <u>preferentemente</u> en cada caso hidrógeno.
45	R ²⁴	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo,
	R ²⁴	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
50	R ²⁴	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
	R ²⁴	representa en particular <u>preferentemente</u> metilo.
	R ²⁵	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, alquilamino C ₁ -C ₄ , di(alquil C ₁ -C ₄)amino, ciano, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
55	R ²⁵	representa <u>de manera especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
	R ²⁵	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
	R ²⁵	representa en particular <u>preferentemente</u> amino, metilamino, dimetilamino, metilo o trifluorometilo.
60	R ²⁶	representa <u>preferentemente</u> flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C ₁ -C ₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
	R ²⁶	representa <u>de manera especialmente preferente</u> flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
	R ²⁶	representa <u>de manera muy especialmente preferente</u> flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
65	R ²⁶	representa en particular <u>preferentemente</u> metilo, trifluorometilo o difluorometilo.
	R ²⁷	representa <u>preferentemente</u> hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, alquilamino C ₁ -C ₄ , di(alquil C ₁ -

- C₄)amino, ciano, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- 5 R²⁷ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo
- R²⁷ representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
- R²⁷ representa en particular preferentemente amino, metilamino, dimetilamino, metilo o trifluorometilo.
- 10 R²⁸ representa preferentemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- R²⁸ representa de manera especialmente preferente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
- R²⁸ representa de manera muy especialmente preferente flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
- R²⁸ representa en particular preferentemente metilo, trifluorometilo o difluorometilo.
- 15 R²⁹ representa preferentemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- R²⁹ representa de manera especialmente preferente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
- R²⁹ representa de manera muy especialmente preferente flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
- 20 R³⁰ representa preferentemente hidrógeno, metilo o etilo.
- R³⁰ representa de manera especialmente preferente metilo.
- R³¹ representa preferentemente flúor, cloro, bromo, metilo o etilo,
- R³¹ representa de manera especialmente preferente flúor, cloro o metilo.
- 25 R³² representa preferentemente metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- R³² representa de manera especialmente preferente metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
- R³² representa de manera muy especialmente preferente metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo
- 30 R³² representa en particular preferentemente metilo o trifluorometilo.
- R³³ representa preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- R³³ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo
- 35 R³⁴ representa preferentemente flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxilo C₁-C₂ en cada caso con de 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- R³⁴ representa de manera especialmente preferente flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo
- 40 R³⁴ representa de manera muy especialmente preferente flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
- R³⁵ representa preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo, C₁-C₂-Alcoxi-C₁-C₂-alquilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metilsulfonilo o dimetilaminosulfonilo
- 45 R³⁵ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoximetilo, etoximetilo, hidroximetilo o hidroxietilo.
- R³⁵ representa de manera muy especialmente preferente metilo o metoximetilo.
- R³⁶ representa preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- 50 R³⁶ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo trifluorometilo, difluorometilo o triclorometilo.
- R³⁶ representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno o metilo.
- R³⁷ representa preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, iso-propilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- 55 R³⁷ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, iso-propilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo o triclorometilo.
- R³⁷ representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo
- R³⁸ representa preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ con 1 a 5 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- 60 R³⁸ representa de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o trifluorometilo.
- R³⁸ representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno.
- R³⁹ representa preferentemente metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.
- R³⁹ representa de manera especialmente preferente metilo o etilo.

65 Las definiciones de restos o explicaciones expuestas anteriormente de manera general o expuestas en intervalos preferidos pueden combinarse aleatoriamente entre los intervalos respectivos e intervalos preferidos. Son válidos

para los productos finales así como para los productos previos y productos intermedios de manera correspondiente.

La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en presencia de un aglutinante de ácido (de una base) o también sin aglutinante de ácido (base), escapándose el ácido clorhídrico generado con el calentamiento.

- 5 Cuando se usa una base, se tienen en cuenta en la realización de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, acetatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo o de metal alcalino, tal como por ejemplo hidruro de sodio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, metilato de sodio, etilato de sodio, terc-butilato de potasio, terc-amilato de sodio, terc-amilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de amonio, así como aminas terciarias, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etil-diisopropilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-bencilamina, piridina, picolina, etilmetilpiridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU). De manera especialmente preferente se usan carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o piridina.

- 20 Como diluyente para la realización de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se tienen en cuenta todos los disolventes orgánicos, inertes habituales. Preferentemente pueden usarse dado el caso hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos halogenados, tal como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil-t-butil éter, metil-t-amil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tal como acetonitrilo propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; ésteres tal como éster metílico de ácido acético o éster etílico de ácido acético, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido o sulfonas, tal como sulfolano; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico o ácido acético. De manera especialmente preferente se trabaja en acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tolueno, tetrahidrofurano.

Las temperaturas de reacción pueden variarse durante la realización de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención en un amplio intervalo. En general se trabaja a temperaturas de -10 °C a +150 °C.

- 30 En la realización de la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se usa por mol del derivado de acetofenona de fórmula (III) en general entre 0,8 y 1,5 moles, preferentemente cantidades equimolares del halogenuro de ácido carboxílico de fórmula (II).

El tiempo de reacción puede ascender en función de la reactividad de los eductos hasta 30 horas, pudiendo tener lugar la interrupción de la reacción en caso de completarse la reacción, también más pronto.

- 35 La segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en hidrocarburos alifáticos o aromáticos tal como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, xileno, tolueno, benceno o éteres tal como tetrahidrofurano, metil-terc-butil éter, dietil éter o en mezclas de los disolventes mencionados, pero preferentemente en tolueno dado el caso con la adición de tetrahidrofurano como diluyente.

- 40 Las temperaturas de reacción pueden variarse en la realización de la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención en un amplio intervalo. En general se trabaja a temperaturas de -30 °C a 50 °C, preferentemente a temperaturas de -10 °C a 25 °C.

En la realización de la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se usa por mol de la acetilanilida de fórmula (IV) en general entre 1,5 y 3 moles, preferentemente de 2 a 2,5 moles, de reactivo de Grignard de fórmula (V). Una parte del reactivo de Grignard puede sustituirse también por una base, tal como por ejemplo un hidruro de metal, siendo necesario sin embargo al menos 1 mol de reactivo de Grignard.

- 45 La segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por regla general de modo que se usa como disolvente preferentemente tolueno, que se dispone previamente. Entonces se añaden ambos eductos [acetilanilida de fórmula (IV) y reactivo de Grignard de fórmula (V)] al disolvente. De este modo se consigue una conversión de más del 80 %, mientras que con la realización habitual de una reacción de este tipo (uso de tetrahidrofurano, en el que está disuelto el educto, con posterior adición de reactivo de Grignard) se consigue únicamente un 30 %. La realización a temperaturas más bajas reduce reacciones secundarias indeseadas, tal como por ejemplo el intercambio de halógenos en la parte heterocíclica por el grupo alquilo de Grignard.

La eliminación de agua tiene lugar en la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención con catálisis ácida. Se obtiene, dependiendo de las condiciones, la benzoxazina y pirazolil-alquenilanilidas isoméricas en diferentes composiciones.

- 55 Como diluyente para la realización de la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se tienen en cuenta todos los disolventes orgánicos, inertes habituales. Preferentemente pueden usarse dado el caso

5 hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos halogenados, tal como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil-t-butil éter, metil-t-amil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, 1,1-dietoximetano, o anisol; alcoholes, tal como metanol, etanol; nitrilos, tal como acetonitrilo propionitrilo n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida o N-metilpirrolidona; ésteres, tal como éster metílico de ácido acético o éster etílico de ácido acético, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido o sulfonas, tal como sulfolano; cetonas tal como acetona o metilisobutilcetona; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico o ácido acético; o mezclas de los mismos. De manera especialmente preferente se trabaja en
10 tolueno, xileno, acetonitrilo, éster etílico de ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o mezclas de los mismos.

La adición de captadores de agua tal como ortoésteres, tamiz molecular o separación por destilación azeotrópica del agua generada es así mismo ventajosa.

15 En la realización de la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se tienen en cuenta como ácidos por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, o cloruro de ácido (tal como por ejemplo POCl₃, SOCl₂, COCl₂).

Se trabaja preferentemente a de 60 a 140 °C o en el calor de ebullición del disolvente con tiempos de reacción de 1 h a 48 h, favoreciendo tiempos de reacción más cortos más bien la formación de la benzoxazina y tiempos de reacción más largos las pirazolilalquenilánilidas. Se añaden ortoésteres por ejemplo en cantidades equimolares, mientras que los ácidos pueden añadirse en cantidades catalíticas del 0,1 al 20 % en peso, preferentemente el 1-10 % en peso.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en general bajo una presión ligeramente elevada. Sin embargo, es también posible, dependiendo del catalizador usado y de la temperatura, trabajar bajo presión elevada o reducida, en general entre 0,01 MPa y 5 MPa (0,1 bar y 50 bar), preferentemente entre 0,1 MPa y 1 MPa (1 bar y 10 bar).

La temperatura de reacción se encuentra en el intervalo entre 0 y 150 °C, preferentemente entre 20 y 100 °C.

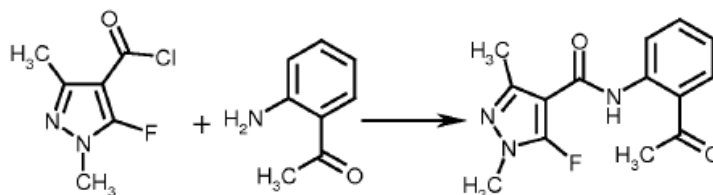
El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse en función del tamaño de la preparación en un amplio intervalo de 1 h a 40 h, preferentemente de 6 h a 24 h.

30 Las alquilánilidas que pueden prepararse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención de fórmula (I) son fungicidas valiosos (véase el documento WO 03/010149).

La preparación de acuerdo con la invención de alquilánilidas de fórmula (I) se describe en los siguientes ejemplos, que ilustran adicionalmente la descripción anterior. Los ejemplos no han de interpretarse sin embargo de manera limitante.

Ejemplo de preparación

35 Etapa 1: N-(2-Acetilfenil)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida A partir del cloruro de ácido



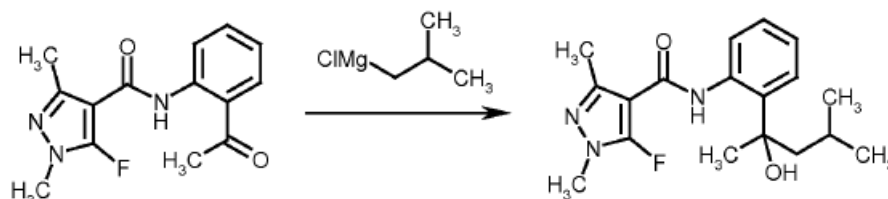
40 A una solución de 2-aminoacetofenona (45 g, 333,3 mmol) en tolueno (570 ml) se añade gota a gota con agitación a 0 °C una solución de cloruro de ácido 1,3-dimetil-5-fluoro-4-pirazolcarboxílico (58,79 g, 333,3 mmol) en 170 ml de tolueno. La solución se vuelve turbia y se deja llegar hasta temperatura ambiente. Entonces se seca durante 7 h a reflujo, desprendiéndose con la espumación gas HCl. Se deja enfriar y después de 12 h se aspiran los cristales precipitados. A continuación se agita intensamente en 300 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio, se aspira y se lava con agua. Después del secado se obtienen 82,6 g (90 % del teórico) del compuesto objetivo N-(2-acetilfenil)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol- 4-carboxamida.

A partir del fluoruro de ácido

45 Una solución de 2-aminoacetofenona (405 mg, 3 mmol) y fluoruro de ácido 1,3-dimetil-5-fluoro-4-pirazolcarboxílico (501 mg, 3 mmol) en tolueno (7 ml) se hierve durante 20 h, añadiéndose después 16 h de nuevo un 11 % de la cantidad de fluoruro de ácido pirazólico. El fluorhídrico liberado se conduce a través de hidróxido diluido. Se deja enfriar y después de 12 h se aspiran los cristales precipitados. A continuación se lavan con tolueno. Después del

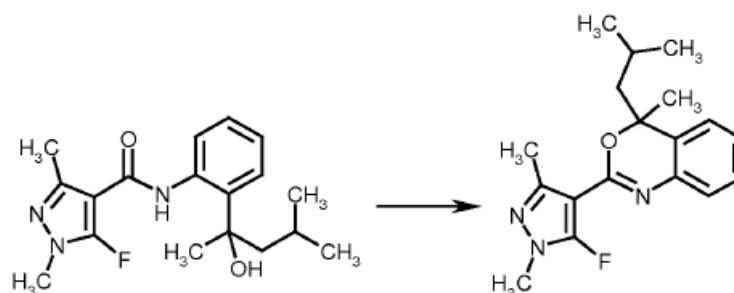
secado se obtienen 598 mg (65 % del teórico) del compuesto objetivo N-(2-acetilfenil)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida en una pureza del 89% (CG).

Etapa 2: 5-Fluoro-N-[2-(1-hidroxi-1,3-dimetilbutil)fenil]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



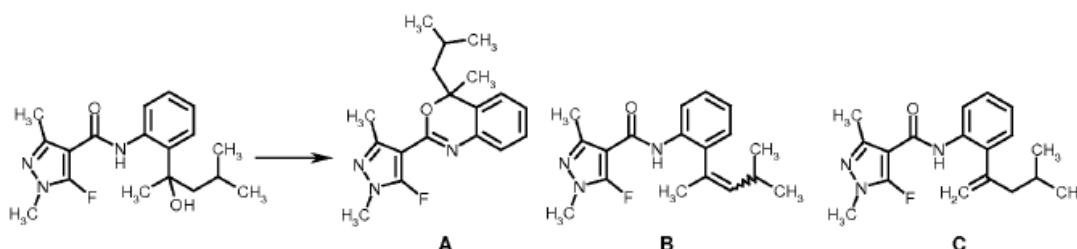
- 5 A 400 ml de tolueno se añade bajo argón en el plazo de 150 minutos de manera continua con agitación a menos 10 °C al mismo tiempo N-(2-acetilfenil)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (como sólido, 10 g, 36,3 mmol) y cloruro de isobutilmagnesio (como solución 2 M en THF, 41,7 ml; 83,55 mmol). Se deja llegar hasta temperatura ambiente, se añaden 200 ml de solución de cloruro de amonio, se extrae tres veces con, en cada caso, 100 ml de éster etílico de ácido acético, se secan las fases orgánicas con sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se obtiene
- 10 5-fluoro-N-[2-(1-hidroxi-1,3-dimetilbutil)fenil]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (14,2 g, pureza (CG/EM) del 72,8 %; 85% del teórico), que contiene aún un 14 % de material de partida.

Etapa 3: 2-(5-Fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-isobutil-4-metil-4H-3,1-benzoxazina



- 15 El producto anterior de la etapa 2 se hierve en 150 ml de tolueno con 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico durante 2 h en el separador de agua. Se lava con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se concentra la fase orgánica a vacío. Mediante agitación con heptano puede precipitarse la N-(2-acetilfenil)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamid aún obtenida de la etapa previa y separarse mediante filtración. Según cromatografía se obtienen 7,2 g (pureza del 85,1%; 63% del teórico) de 2-(5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-isobutil-4-metil-4H-3,1-benzoxazina.

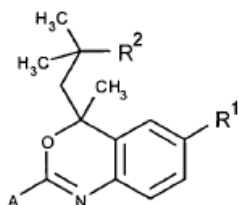
20 *Variante con éster trimetílico de ácido ortofórmico*



- 25 Se disuelven 14 g (al 80%, 33,6 mmol) de 5-fluoro-N-[2-(1-hidroxi-1,3-dimetilbutil)fenil]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida y 4,28 g (40,3 mmol) de ortoformiato de trimetilo se disuelven en 420 ml de tolueno y se mezclan con 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se hierve durante 1 h, se trata la solución con sulfato de sodio, se separa por filtración y se concentra a vacío. El residuo se trata con 300 ml de heptano. A este respecto precipita N-(2-acetilfenil)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida, que estaba contenida aún en el material de partida. El filtrado se trata en evaporador rotatorio y se obtienen 10,7 g de un aceite amarillo. El examen de CG/EM muestra la siguiente composición: 24 % de A, 25 % de B, 29 % de C así como 7 % de un aducto de metanol.

REIVINDICACIONES

1. Benzoxazinas de fórmula

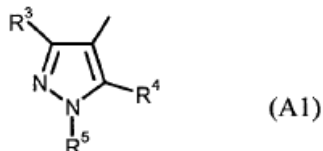


5 en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo,

A representa el resto de fórmula (A1)



10

en la que

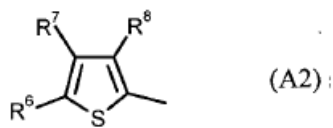
R³ representa hidrógeno, ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄ o haloalquiltio C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno, aminocarbonilo o aminocarbonil-alquilo C₁-C₄,

15 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o alquiltio C₁-C₄,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalcoxil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno, o fenilo,

o

20 A representa el resto de fórmula (A2)



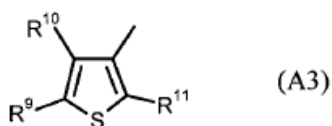
en la que

25 R⁶ y R⁷ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁸ representa halógeno, ciano o alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A3)



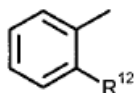
30 en la que

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A4)



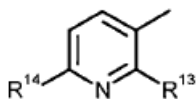
(A4)

5 en la que

R¹² representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄ o haloalquiltio C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A5)



(A5)

10

en la que

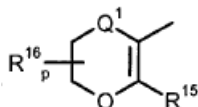
R¹³ representa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilsulfinilo C₁-C₄ o alquilsulfonilo C₁-C₄,

15

o

A representa el resto de fórmula (A6)



(A6)

20

en la que

R¹⁵ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹⁶ representa alquilo C₁-C₄,

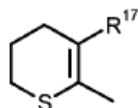
Q¹ representa S (azufre), O (oxígeno), SO, SO₂ o CH₂,

p representa 0, 1 o 2, representando R¹⁶ restos idénticos o distintos, cuando p representa 2,

o

25

A representa el resto de fórmula (A7)



(A7)

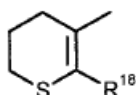
en la que

R¹⁷ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

30

A representa el resto de fórmula (A8)



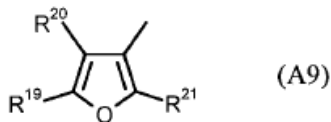
(A8)

en la que

R¹⁸ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A9)



5

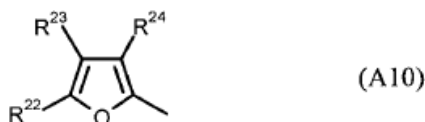
en la que

R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, amino, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R²¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

10 o

A representa el resto de fórmula (A10)



15

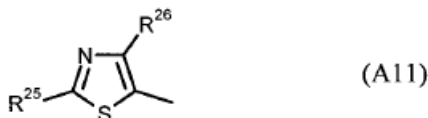
en la que

R²² y R²³ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, amino, nitro, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R²⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A11)



20

en la que

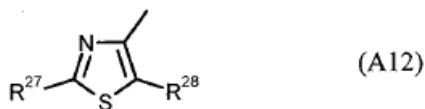
R²⁵ representa hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R²⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

25

A representa el resto de fórmula (A12)



30

en la que

R²⁷ representa hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R²⁸ representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A13)

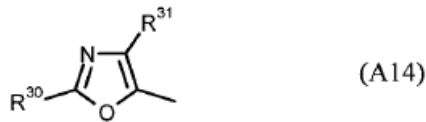


en la que

R²⁹ representa halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

5 A representa el resto de fórmula (A14)



en la que

R³⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R³¹ representa halógeno o alquilo C₁-C₄,

10 o

A representa el resto de fórmula (A15)

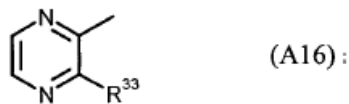


en la que

R³² representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

15 o

A representa el resto de fórmula (A16)

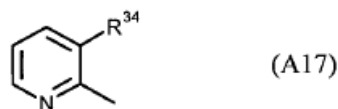


en la que

R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

20 o

A representa el resto de fórmula (A17)

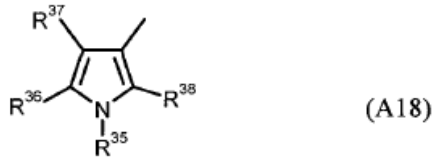


en la que

25 R³⁴ representa halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄ en cada caso con de 1 a 5 átomos de halógeno,

o

A representa el resto de fórmula (A18)



en la que

R³⁵ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, di(alquilo C₁-C₄)aminosulfonilo, alquilcarbonilo C₁-C₆ o en cada caso dado el caso benzoilo o fenilsulfonilo sustituidos,

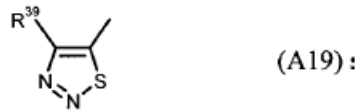
R³⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R³⁷ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

R³⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

10 A representa el resto de fórmula (A19)



en la que

R³⁹ representa alquilo C₁-C₄.