

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 463**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12751327 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2748157**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol mediante reacción de benzoxazinonas con aminas**

30 Prioridad:

26.08.2011 EP 11179028

26.08.2011 US 201161527645 P

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

04.01.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LINDNER, WERNER y
SCHEFFEL, HARTMUT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

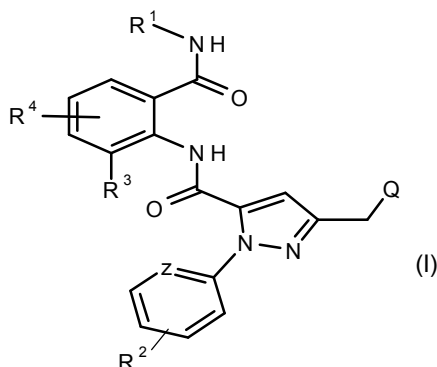
ES 2 555 463 T3

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 de preparación de derivados de diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol mediante reacción de benzoxazinonas con aminas

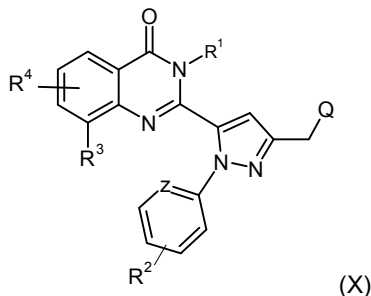
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol de la fórmula (I).



mediante reacción de benzoxazinonas con aminas.

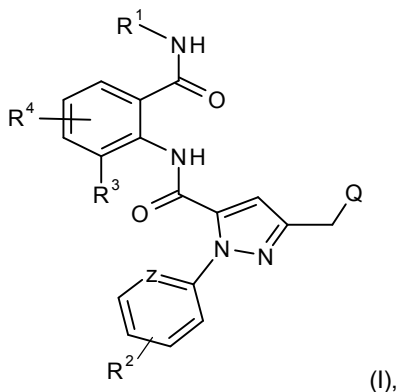
10 Se ha descrito ya en la literatura que pueden prepararse derivados de diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol mediante reacción de ácidos de pirazol sustituidos con N-arilo y N-hetarilo sustituidos con tetrazol con antranilamidas (véase el documento WO2010/069502). También es posible obtener derivados de diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol mediante reacción de benzoxazinonas sustituidas con tetrazol con aminas (documento WO 2010/069502). La reacción de benzoxazinonas con aminas se desarrolla selectivamente hasta una conversión del 90-95 %, pero al final de la reacción la diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol de la fórmula (I) reacciona en condiciones básicas formando 4-oxo-3,4-dihidroquinazolininas de la fórmula (X). Esto tendrá un efecto negativo sobre la pureza del producto y la eficacia del procedimiento.

15



Por ello, el objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos económicos, novedosos de preparación de derivados de diamida de ácido antranílico sustituida con tetrazol de la fórmula (I) con una pureza más elevada.

20 El objetivo se logró según la presente invención mediante un procedimiento de preparación de derivados de diamida de ácido antranílico de la fórmula general (I)



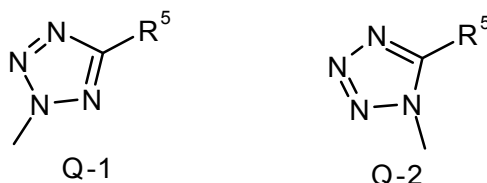
en la que

R¹, R³ independientemente uno de otro representan hidrógeno, representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, dado el caso monosustituidos o polisustituidos con halógeno o nitro iguales o diferentes, preferentemente representan alquilo (C₁-C₅), de modo particularmente preferente representan metilo, etilo o terc-butilo, de modo muy particularmente preferente representan metilo,

R² representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, halógeno, ciano, nitro, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o trialquil C₃-C₆-sililo, preferentemente representa halógeno o alquilo C₁-C₆, de modo particularmente preferente representa flúor o cloro, muy particularmente preferente representa cloro,

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, SF₅, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-amino, di-(alquil C₁-C₄)amino, cicloalquil C₃-C₆-amino, (alcoxi C₁-C₄)imino, (alquil C₁-C₄)(alcoxi C₁-C₄)imino, (haloalquil C₁-C₄)(ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄)imino o trialquil C₃-C₆-sililo, preferentemente representa hidrógeno, cloro o ciano, de modo particularmente preferente representa cloro o ciano, de modo muy particularmente preferente representa ciano,

Q representa un anillo de tetrazol monosustituido con R⁵, preferentemente representa un anillo de tetrazol monosustituido con R⁵, seleccionado del grupo que consiste en



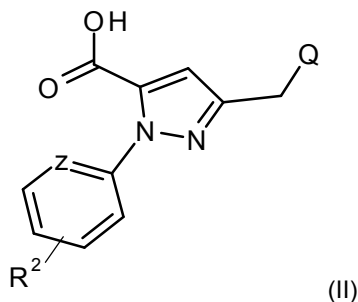
de modo particularmente preferente representa Q-1, también de modo particularmente preferente representa Q-2,

R⁵ representa alquilo C₁-C₅ que puede estar de monosustituido a trisustituido con halógeno, preferentemente representa perfluoroalquilo C₁-C₃, de modo particularmente preferente representa CF₃ o C₂F₅, de modo muy particularmente preferente representa CF₃,

Z representa CH o N, preferentemente representa N,

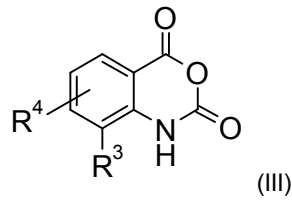
los compuestos de la fórmula general (I) incluyen también N-óxidos y sales,

caracterizado porque se hacen reaccionar ácidos de pirazol sustituidos con tetrazol de la fórmula (II)



en la que R², Q y Z tienen los significados dados anteriormente,

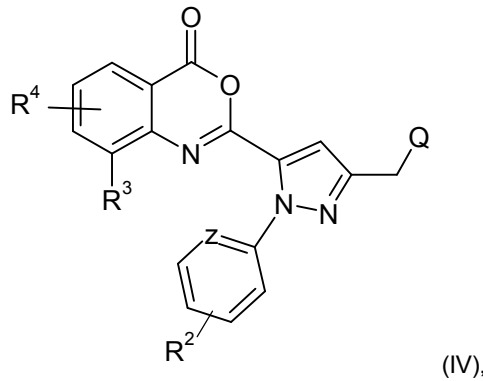
con anhídridos isatoicos de la fórmula (III)



en la que

R^3, R^4 tienen los significados dados anteriormente,

dando compuestos de la fórmula (IV)



5

en la que R^2, R^3, R^4, Q y Z tienen los significados dados anteriormente,

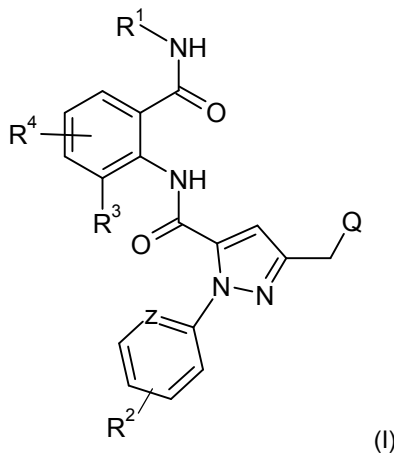
y estos compuestos de la fórmula general (IV) se hacen reaccionar en presencia de un ácido con aminas de la fórmula general (V)



10

en la que R^1 tiene los significados dados anteriormente,

dando derivados de diamida de ácido antranílico de la fórmula (I),

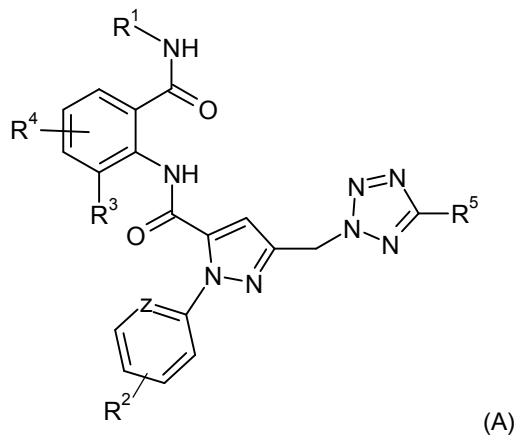


en la que R^1, R^2, R^3, R^4, Q y Z tienen los significados dados anteriormente.

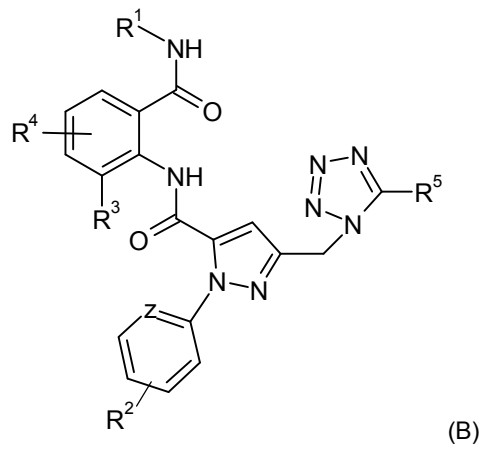
15

El procedimiento según la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) con una pureza del $> 93 \%$, preferentemente del 94% - 98% , de modo particularmente preferente del 95% al 97% , permaneciendo la proporción de isómeros de los dos posibles regioisómeros constante a de 90:10 a 96:4 (isómero principal A, en el que Q representa Q-1: isómero secundario B, en el que Q representa Q-2).

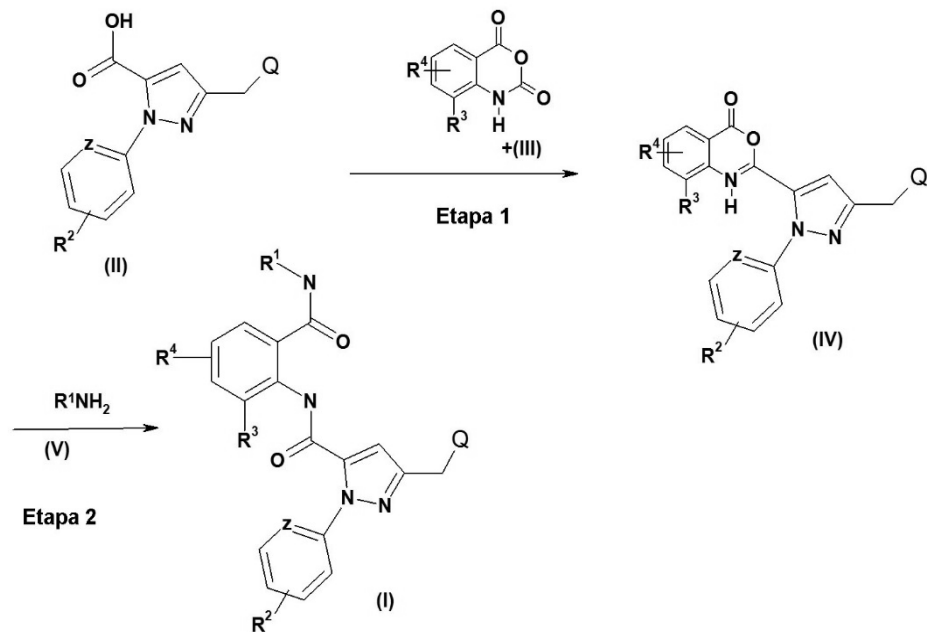
Isómero principal A



Isómero secundario B



El procedimiento según la invención puede ilustrarse mediante el esquema (I) siguiente:



5 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q y Z tienen los significados generales indicados anteriormente.

Esquema (I)**Definiciones generales:**

5 En el contexto de la presente invención, el término halógenos (X) comprende, a menos que se defina de otro modo, elementos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferentes flúor, cloro y bromo y siendo particularmente preferentes flúor y cloro. Los grupos sustituidos pueden estar monosustituidos o polisustituidos, pudiendo ser los sustituyentes, en el caso de polisustitución, iguales o diferentes.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno (-X) (= grupos haloalquilo) se seleccionan, por ejemplo, de entre trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CCl₃, CCl₂, CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

10 En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo, a menos que se definan de otro modo, son grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificados.

Las definiciones alquilo y alquilo C₁-C₁₂ incluyen, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

15 En el contexto de la presente invención, los grupos cicloalquilo, a menos que se definan de otro modo, son grupos hidrocarburo saturados cíclicos.

En el contexto de la presente invención, los radicales arilo, a menos que se definan de otro modo, son radicales hidrocarburo aromáticos que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados de entre O, N, P y S y pueden estar dado el caso sustituidos con otros grupos.

20 En el contexto de la presente invención, los grupos arilalquilo y los grupos arilalcoxi, a menos que se definan de otro modo, son grupos alquilo y alcoxi, respectivamente, que están sustituidos con grupos arilo y pueden tener una cadena de alquileo. Específicamente, la definición arilalquilo incluye, por ejemplo, los significados bencil- y fenil-etilo; la definición arilalcoxi incluye, por ejemplo, el significado benciloxi.

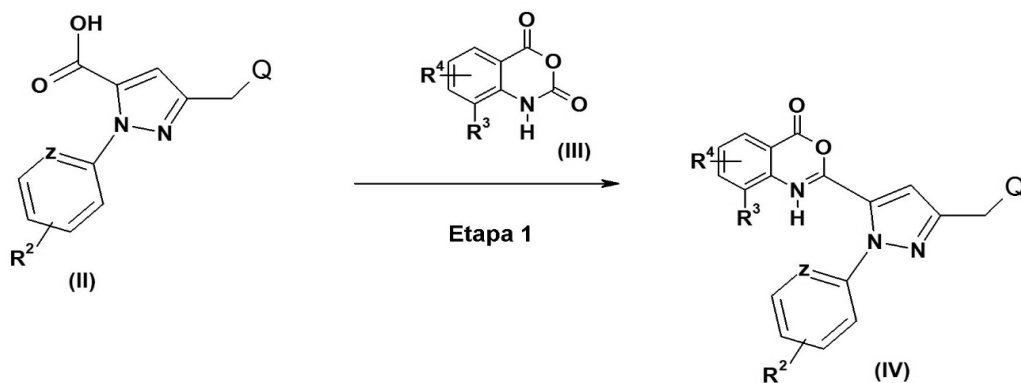
25 En el contexto de la presente invención, grupos alquilarilo (grupos alcarilo) y grupos alquilariloxi, a menos que se definan de otro modo, son grupos arilo y grupos ariloxi, respectivamente, sustituidos con grupos alquilo, que pueden tener una cadena de alquileo C₁₋₈ y pueden tener uno o más heteroátomos que están seleccionados de entre O, N, P y S en el esqueleto de arilo o esqueleto de ariloxi.

30 Si es apropiado, los compuestos según la invención pueden estar presentes como mezclas de diversas formas isómeras posibles, especialmente de estereoisómeros como, por ejemplo, E y Z, treo y eritro, así como isómeros ópticos y, si es apropiado, también de tautómeros. Lo que se divulga son tanto los isómeros E y Z como también los treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, así como las formas tautómeras posibles.

Etapa 1

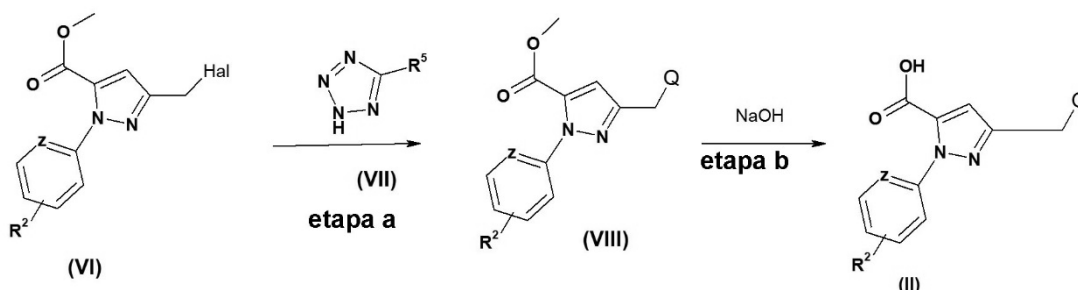
Las 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazinas (anhídridos isoatoicos) de la fórmula (III) son conocidos (documento WO 2006/068669).

35 Los compuestos de la fórmula (IV) (benzoxazinonas) se obtienen mediante reacción de ácidos de pirazol sustituidos con tetrazol de la fórmula (II) con derivados de ácido antranílico de la fórmula (III).



Los ácidos de pirazol de la fórmula (II) son conocidos (véase el documento WO2007/144100). Pueden prepararse ácidos de pirazol de la fórmula (II), por ejemplo, a partir de ésteres de halometilpirazol de la fórmula (VI) y perfluoroalquiltetrazaoles de la fórmula (VII) en dos etapas a y b (véase el esquema (II) y ejemplos de preparación). En este punto, los compuestos de la fórmula (VIII) se convierten mediante hidrólisis básica (etapa b) en los ácidos de pirazol de la fórmula (II).

5



Esquema (II)

Los ésteres de halometilpirazol de la fórmula (VI) también son conocidos y pueden prepararse tal como se describe en el documento WO 2011/7073101. Los perfluoroalquiltetrazaoles de la fórmula (VII) son conocidos; algunos de ellos están disponibles comercialmente, o pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos (véanse, por ejemplo, el documento WO2004/020445; William P. Norris, *J. Org. Chem.*, 1962, 27 (9), 3248-3251; Henry C. Brown, Robert J. Kassal, *J. Org. Chem.*, 1967, 32 (6), 1871-1873; Dennis P. Curran, Sabine Hadida, Sun-Young Kim, *Tetrahedron*, 1999, 55 (29), 8997-9006; L.D. Hansen, E.J. Baca, P. Scheiner, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1970, 7, 991-996, JACS V.27, p. 3248).

10

Etapa 1

Como principio básico, la etapa 1 se lleva a cabo en presencia de una base. Bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metóxido de sodio. Se da preferencia a bases orgánicas tales como trialkilaminas, piridinas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se da preferencia particular a piridinas, alquilpiridinas tales como β -picolina, 2,6-dimetilpiridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,3-dimetilpiridina. Cuando se lleva a cabo la etapa 1 del procedimiento según la invención, se usan preferentemente de 1,5 mol a 4 mol, de modo particularmente preferente de 1,5 a 3 equivalentes, de la base por mol de pirazol de la fórmula (II). La etapa 1 se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación. Son adecuados para este fin todos los agentes habituales para dichas reacciones de acoplamiento. Los ejemplos que pueden mencionarse son formadores de haluros de ácidos, como fosgeno, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicluro de fósforo o cloruro de tionilo; formadores de anhídridos, como cloroformato de etilo, cloroformato de metilo, cloroformato de isopropilo, cloroformato de isobutilo o cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo; carbodiimidias, como N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) u otros agentes de condensación habituales como pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, 1,1'-carbonildiimidazol, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinilina (EEDQ), trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio. También pueden usarse reactivos en soportes poliméricos como, por ejemplo, ciclohexilcarbodiimida unida a polímero. Son particularmente adecuados cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo) y fosgeno. Cuando se lleva a cabo la etapa 1 del procedimiento según la invención, se usan preferentemente de 1 mol a 3 mol, de modo particularmente preferente de 1,5 a 2,5 mol, del agente de condensación por mol de pirazol de la fórmula (II).

20

25

30

35

La etapa del procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperaturas de 0 °C a +80 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de 10 °C a +50 °C.

Cuando se lleva a cabo la etapa del procedimiento según la invención, se usa una cantidad equimolar del compuesto de la fórmula (III) por mol de ácido de pirazol de la fórmula (II).

40

La etapa del procedimiento (1) según la invención se lleva a cabo, en general, a presión atmosférica. Sin embargo, como alternativa, también es posible operar a presión reducida o a presión elevada.

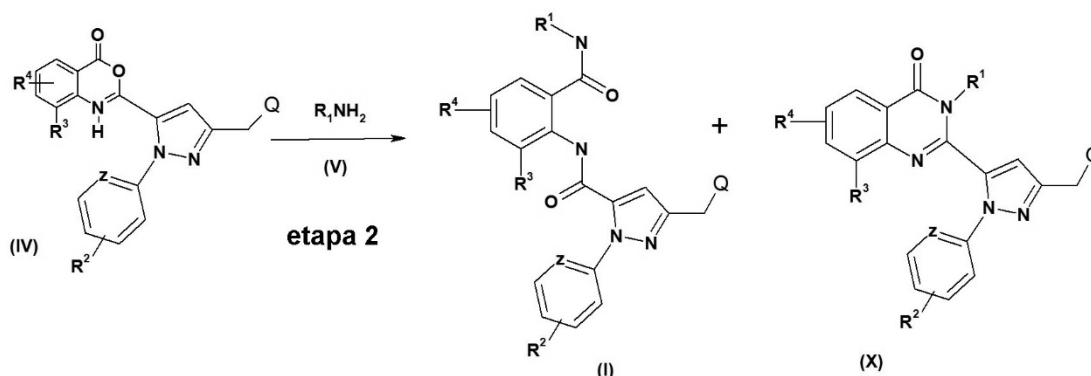
El tiempo de reacción no es crítico y puede elegirse en un intervalo de entre una hora y una pluralidad de horas, dependiendo del tamaño del lote, del sustituyente R⁵ y de la temperatura. Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano,

45

éteres como dietiléter, diisopropiléter, metal-terc-butil-éter, metal-terc-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos como dimetilsulfóxido o sulfonas como sulfolano, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol. Se da preferencia particular al uso de acetona, acetonitrilo, tolueno, metal-terc-butiléter, THF. Son particularmente adecuados acetonitrilo, THF, DMF y NMP.

Etapa 2

Los compuestos de la fórmula (IV) formados en la etapa 1 se convierten en derivados de diamida de ácido antranílico de la fórmula (I):



Sorprendentemente, se ha hallado ahora que, en presencia de un ácido, los compuestos de la fórmula (IV) reaccionan selectivamente y en condiciones muy suaves, dando derivados de diamida de ácido antranílico de la fórmula (I), suprimiéndose sustancialmente la formación de componentes secundarios, en particular la formación de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo de la fórmula (X). La pureza del producto se mejora significativamente mediante la misma.

Por condiciones muy suaves debe entenderse, por ejemplo, que significa las condiciones siguientes; no obstante, sin limitación:

La reacción se lleva a cabo generalmente a presión atmosférica. No obstante, también es posible, alternativamente, operar a presión elevada (por ejemplo, reacción con MeNH₂ en un autoclave).

Dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura, el tiempo de reacción puede elegirse en el intervalo entre 1 hora y una pluralidad de horas.

La etapa del procedimiento (2) según la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperaturas de 0 °C a +100 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de 10 °C a +80 °C, de modo muy particularmente preferente a 10-60 °C.

La etapa de reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en agua, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol o butanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos como, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres como, por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-terc-butiléter, isopropiléter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), o mezclas de dichos disolventes, siendo particularmente preferentes agua, acetonitrilo, diclorometano y alcoholes (etanol). Se da preferencia particular a THF, acetonitrilo, alcoholes.

Las aminas de la fórmula (V) pueden usarse sin disolvente o en forma de solución en agua, THF, acetonitrilo o alcoholes o en otro disolvente.

Lo que se usa son los compuestos de la fórmula (V) en la que R¹ representa preferentemente alquilo (C₁-C₆).

Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos e inorgánicos como HCOOH, CH₃COOH, CF₃COOH, p-TSA, CH₃SO₃H, HCl, H₂SO₄, HF, HBr, HBF₄. Son particularmente preferentes CH₃COOH y CH₃SO₃H. Para llevar a cabo la etapa 2 del procedimiento según la invención, por 1 mol de la benzoxazinona de la fórmula (IV), se usan preferentemente 0,001 mol a 1,5 mol, más preferentemente 0,01 mol a 1 mol, de modo particularmente preferente 0,01 a 0,5 mol, de modo muy particularmente preferente 0,01 mol a 0,3 mol, de modo especialmente preferente 0,1 mol a 0,3 mol del ácido.

La etapa del procedimiento (2) según la invención se lleva a cabo, en general, a presión atmosférica. No obstante, también es posible, alternativamente, operar a presión reducida o a presión elevada en un autoclave.

Dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura, el tiempo de reacción puede elegirse en el intervalo entre 1 hora y una pluralidad de horas.

- 5 También es posible llevar a cabo las etapas 1 y 2 sin aislamiento intermedio de benzoxazinonas.

Ejemplos de preparación

Los siguientes ejemplos de preparación ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

- 10 Mezcla de isómeros de 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (isómero principal) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (componente secundario).

- 15 Se calentaron 2,86 g (0,01 mol) de 3-(clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 1,6 g (0,01 mol) de 5-(trifluorometil)tetrazol-2-ida sódica y 0,15 g de KI en 50 ml de acetona a 56 °C durante 12 horas. Las sales se eliminaron por filtración y la acetona se eliminó a presión reducida. Esto dio 34,59 g del producto como una mezcla 9:1 de los dos isómeros.

Caracterización analítica

Isómero principal

RMN de ¹H (CD₃CN) δ: 8,52 (1H, d); 7,95 (1H, d), 7,45 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 6,05 (2H, s); 3,75 (3H, s) ppm.

RMN de ¹⁹F -64,05 ppm.

Componente secundario

RMN de ¹⁹F -61,46 ppm.

RMN de ¹H (CD₃CN) δ: 8,50 (1H, d); 7,90 (1H, d), 7,45 (1H, dd); 6,95 (1H, s); 5,80 (2H, s); 3,70 (3H, s) ppm.

Ejemplo 2

Mezcla de isómeros de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico (isómero principal) y ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico (componente secundario).

- 20 Se disolvieron 3,59 g de la mezcla del ejemplo 1 en 40 ml de metanol y se añadieron 2 g de NaOH como una solución del 10 % de fuerza en agua. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas.

Se añadió HCL al 10 % de fuerza para ajustar el pH de la solución a 3 y el producto se extrajo con metil-terc-butiléter. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 3 g del producto, que tenía una pureza del 99 %.

Caracterización analítica del isómero principal (92 %)

- 25 RMN de ¹H (CD₃CN) δ: 13,5 (s ancho), 8,52 (1H, d); 8,2 (1H, d), 7,6 (1H, dd); 7,2 (1H, s); 6,25 (2H, s) ppm.

RMN de ¹⁹F -64,25 ppm.

Ejemplo 3

- 30 Mezcla de isómeros de metil-2-[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4-oxo-4H-3,1-benzoxazina-6-carbonitrilo y 2-[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4-oxo-4H-3,1-benzoxazina-6-carbonitrilo

Se cargaron inicialmente 18,83 g (50 mmol) de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico en 60 ml de acetonitrilo y la mezcla se enfrió a 0 °C.

- 35 Se añadieron 16,3 g de b-picolina y 8,16 g de cloruro de metanosulfonilo sucesivamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después se añadieron 10,1 g de 8-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazina-6-carbonitrilo y la mezcla se reacción se agitó a 50 °C durante 10 horas y se enfrió a 10 °C. Se añadieron a la suspensión 50 ml de agua y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. Esto dio 23,9 g (rendimiento: 93 %) de

benzoxazinonas con la proporción de isómeros 91:9.

RMN de ^1H (DMF d_6) isómero principal δ : 8,71 (1H, dd), 8,41(1H, d); 8,40 (1H, dd), 8,11 (1H, m); 7,84 (1H, dd), 7,68 (1H, s), 6,48 (2H, s), 1,83 (3H, s) ppm.

Ejemplo 4

- 5 Mezcla de isómeros de 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)-fenil]-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (isómero principal) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (componente secundario) con una proporción 92:8.

- 10 Se suspendieron 51,3 g de la mezcla de isómeros de 2-([1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4-oxo-4H-3,1-benzoxazina-6-carbonitrilo del ejemplo 3 en 200 ml de acetonitrilo a 30 °C. Después se añadieron 1,5 ml de CH_3COOH y subsiguientemente se añadieron gota a gota 1,2 equivalentes de metilamina (como solución en THF) a 20 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 horas y se diluyó con 100 ml de agua y la suspensión se agitó durante 3 horas a 50 °C. El precipitado se separó por filtración y se secó. Esto dio 52 g (93 % de rendimiento) del producto como un sólido blanco que tenía una proporción de isómeros de 92:8 y una pureza del 97 % (p/p). El contenido de 2-[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-il]-3,8-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo fue del 0,1 %.
- 15

Caracterización analítica

Isómero principal

H/C	$\delta\text{H/ppm}$	Mult.	Nº H rel.	$\delta\text{C/ppm}$	Mult.	Nº C rel.
1	-	-	-	118,7	C	1
2	-	-	-	156,1	C	1
3	6,34	S	2	51,3	T	1
4	-	-	-	145,6	S	1
5	7,40	S	1	108,5	D	1
6	-	-	-	138,8	S	1
7	-	-	-	156,3	S	1
8	10,55	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137,6	S	1
10	-	-	-	138,7	S	1
11	-	-	-	166,2	S	1
12	8,38	C	1	-	-	-
13	2,66	D	3	26,3	C	1
14	7,75	D	1	129,7	D	1
15	-	-	-	109,4	S	1
16	-	-	-	118,3	S	1
17	7,87	D	1	135,2	D	1
18	-	-	-	138,0	S	1
19	2,20	S	3	18,0	C	1
20	-	-	-	149,1	S	1

ES 2 555 463 T3

(continuación)

H/C	δ H/ppm	Mult.	Nº H rel.	δ C/ppm	Mult.	Nº C rel.
21	-	-	-	128,0	S	1
22	8,16	DD	1	139,4	D	1
23	7,60	DD	1	126,7	D	1
24	8,48	DD	1	147,3	D	1

Componente secundario

H/C	δ H/ppm	Mult.	Nº H rel.	δ C/ppm	Mult.	Nº C rel.
1	-	-	-	118,1	C	1
2	-	-	-	145,9	C	1
3	6,11	S	2	47,0	T	1
4	-	-	-	145,9	S	1
5	7,35	S	1	107,7	D	1
6	-	-	-	138,8	S	1
7	-	-	-	156,2	S	1
8	10,54	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137,6	S	1
10	-	-	-	135,2	S	1
11	-	-	-	166,2	S	1
12	8,37	C	1	-	-	-
13	2,66	D	3	26,3	C	1
14	7,75	D	1	129,7	D	1
15	-	-	-	109,3	S	1
16	-	-	-	118,3	S	1
17	7,87	D	1	135,4	D	1
18	-	-	-	138,0	S	1
19	2,19	S	3	17,9	C	1
20	-	-	-	149,1	S	1
21	-	-	-	128,1	S	1
22	8,14	DD	1	139,4	D	1
23	7,58	DD	1	126,7	D	1
24	8,47	DD	1	147,2	D	1

Ejemplo 5

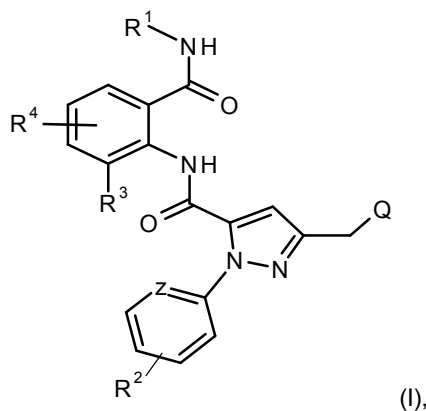
Se siguió el procedimiento del ejemplo 4, pero se usó 1 ml de HCl (37 %). Esto dio 51,2 g del producto que tenía una pureza del 96 %. La proporción de 2-[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]-metil]-1H-pirazol-5-il]-3,8-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo fue del 0,3 %.

5 **Ejemplo 6**

Se siguió el procedimiento del ejemplo 5, pero no se usó CH₃COOH. Esto dio 50 g del producto que tenía una pureza del 92 %. La proporción de 2-[1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]-metil]-1H-pirazol-5-il]-3,8-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo fue del 3 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general (I)



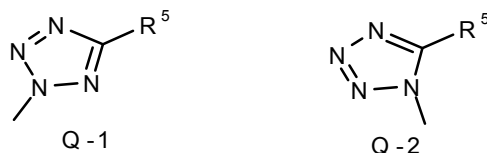
en la que

5 R^1, R^3 independientemente uno de otro representan hidrógeno, representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, dado el caso monosustituidos o polisustituidos con halógeno o nitro iguales o diferentes,

10 R^2 representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-sulfino, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, halógeno, ciano, nitro, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o trialquil C₃-C₆-sililo,

15 R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, SF₅, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-sulfino, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-amino, di-(alquil C₁-C₄)amino, cicloalquil C₃-C₆-amino, (alcoxi C₁-C₄)imino, (alquil C₁-C₄)(alcoxi C₁-C₄)imino, (haloalquil C₁-C₄)(ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄)imino o trialquil C₃-C₆-sililo,

Q representa un anillo de tetrazol monosustituido con R^5 , preferentemente un anillo de tetrazol monosustituido con R^5 , seleccionado del grupo que consiste en

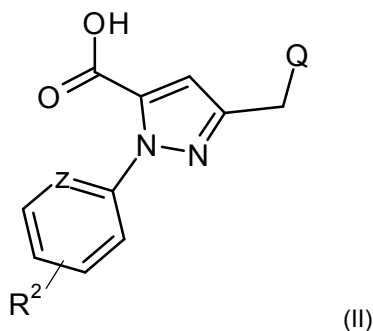


20 R^5 representa alquilo C₁-C₅ que puede estar monosustituido a trisustituido con halógeno,

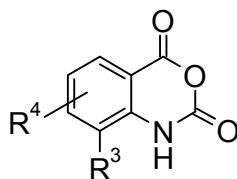
Z representa CH o N,

los compuestos de la fórmula general (I) incluyen además N-óxidos y sales,

caracterizados porque se hacen reaccionar ácidos de pirazol sustituidos con tetrazol de la fórmula (II)

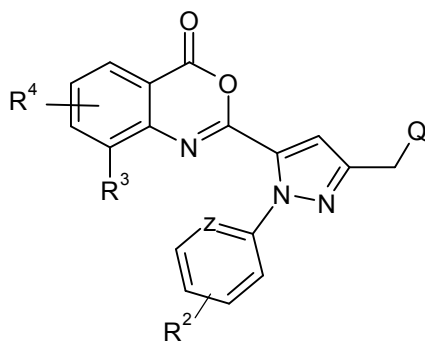


en la que R², Q y Z tienen los significados dados anteriormente,
con anhídridos isatoicos de la fórmula general (III)



(III)

5 en la que
R³, R⁴ tienen los significados dados anteriormente,
dando compuestos de la fórmula (IV)



(IV),

10 en la que R², R³, R⁴, Q y Z tienen los significados dados anteriormente,
y estos compuestos de la fórmula general (IV) se hacen reaccionar en presencia de un ácido con aminas de la fórmula general (V)



en la que R¹ tiene los significados dados anteriormente,
dando compuestos de la fórmula (I).

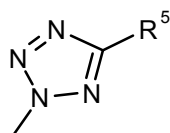
15 2. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹, R³ independientemente uno de otro representan alquilo (C₁-C₅),

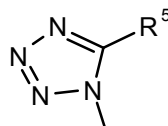
R² representa halógeno o alquilo (C₁-C₆),

R⁴ representa hidrógeno, cloro o ciano,

Q representa un anillo de tetrazol monosustituido con R⁵, seleccionado del grupo que consiste en



Q-1



Q-2

20

R⁵ representa perfluoroalquilo (C₁-C₃),

Z representa N.

3. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

R¹, R³ independientemente uno de otro representan metilo, etilo o terc-butilo,

R² representa flúor o cloro,

R⁴ representa cloro o ciano,

Q representa Q-1 o Q-2,

5 R⁵ representa CF₃ o C₂F₅,

Z representa N.

4. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R⁵ representa CF₃.
- 10 5. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** R² representa cloro, R³ representa metilo y R⁴ representa ciano.
6. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la proporción de compuestos de la fórmula (I), en la que Q representa Q-1 respecto a compuestos de la fórmula (I), en la que Q representa Q-2, es de 90:10 a 96:4.
- 15 7. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** en la reacción de los compuestos de la fórmula (IV) con los compuestos de la fórmula (V) se añaden de 0,001 a 1,5 moles de un ácido orgánico o inorgánico por 1 mol de compuestos de la fórmula (IV).
8. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** en la reacción de los compuestos de la fórmula (IV) con los compuestos de la fórmula (V) se añaden de 0,01 a 0,3 moles de CF₃COOH por 1 mol de compuestos de la fórmula (IV).
- 20 9. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (IV) a una temperatura de reacción de 0 °C a +100 °C con los compuestos de la fórmula (V) dando derivados de diamida de ácido antranílico de la fórmula (I).