

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 761**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013** **PCT/US2013/043260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013** **WO13184480**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013** **E 13800108 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2855466**

54 Título: **Procesos para producir determinados 2-(piridina-3-il)thiazoles**

30 Prioridad:

04.06.2012 US 201261655089 P

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

09.03.2017

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268, US

72 Inventor/es:

ROSS, RONALD;
DEAMICIS, CARL;
ZHU, YUANMING;
NIYAZ, NOORMOHAMED M.;
WEST, SCOTT P. y
ROTH, GARY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 604 761 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

Procesos para producir determinados 2-(piridina-3-il)tiазoles

Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional de patente estadounidense N°. 61/655,089, presentada el 4 de junio de 2012.

Campo de la descripción

La invención descrita en el presente documento se refiere al campo de procesos para producir determinados 2-(piridina-3-il)tiазoles como intermediarios para la síntesis de amidas de tiазoles pesticidas.

Antecedentes de la descripción

- 10 Controlar las poblaciones de plagas es esencial para la agricultura moderna, el almacenamiento de alimentos y la higiene. Existen más de diez mil especies de plagas que provocan pérdidas en la agricultura. Las pérdidas agrícolas a nivel mundial ascienden a miles de millones de dólares americanos cada año. Las plagas, tal como las termitas, también conocidas por causar daño a todo tipo de estructuras privadas y públicas tienen como resultado miles de millones de dólares americanos en pérdidas cada año. Las plagas también comen y adulteran alimentos almacenados, lo que tiene como resultado miles de millones en pérdidas cada año, así como la privación de alimentos que son necesarios para las personas.

Determinadas plagas tienen o están desarrollando resistencia a pesticidas en el uso actual. Cientos de especies de plagas son resistentes a uno o más pesticidas. Por consiguiente, existe una necesidad continua de nuevos pesticidas y de procesos para formar tales pesticidas.

- 20 WO 2010/129497 describe algunos pesticidas. Sin embargo, los procesos para elaborar tales pesticidas pueden ser tanto costosos como ineficientes. Por consiguiente, existe una necesidad de procesos para formar de forma eficiente tales pesticidas.

Definiciones

- 25 Los ejemplos dados en las definiciones son generalmente no exhaustivos y no se deben interpretar como que limitan la invención descrita en el presente documento. Se entiende que un sustituyente debería cumplir con las reglas de enlaces químicos y las restricciones de compatibilidad estérica con respecto a la molécula particular a la que está unida.

- 30 “alquénilo” se refiere a un sustituyente acíclico, no saturado (al menos un enlace doble carbono-carbono), ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, vinil, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

“alquéniloxi” se refiere a un alquénilo que consiste además en un enlace simple de carbono-oxígeno, por ejemplo, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, noneniloxi y deceniloxi.

- 35 “alcoxi” se refiere a un alquilo que consiste adicionalmente en un enlace simple de carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi, y decoxi.

“alquilo” se refiere a una sustituyente acíclico, saturado, ramificado o no ramificado que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

- 40 “alquínilo” se refiere a un sustituyente acíclico, no saturado (al menos un enlace triple y cualquier enlace doble), ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo.

“alquíniloxi” se refiere a un alquínilo que consiste además en un enlace simple de carbono-oxígeno, por ejemplo, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniniloxi y deciniloxi.

- 45 “arilo” se refiere a un sustituyente cíclico, aromático que consiste en hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo y bifenilo.

“cicloalquénilo” se refiere a un sustituyente monocíclico o policíclico, no saturado (al menos un enlace doble carbono-carbono) que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclodecenilo, norbomenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, tetrahidronaftilo, hexahidronaftilo y octahidronaftilo.

- 50 “cicloalquéniloxi” se refiere a un cicloalquénilo que consiste además de un enlace simple de carbono-

oxígeno, por ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi, ciclohepteniloxi, cycloocteniloxi, ciclodeceniloxi, norbomeniloxi, y biciclo[2.2.2]octeniloxi.

“**cicloalquilo**” se refiere a un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, norbomilo, biciclo[2.2.2]octilo y decahidronaftilo.

“**cicloalcoxi**” se refiere a un cicloalquilo que consiste además de un enlace simple de carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, cyclooctiloxi, ciclodeciloxi, norbomiloxi, y biciclo[2.2.2]octiloxi.

“**ciclohaloalquilo**” se refiere a un sustituyente monocíclico o policíclico, sustituyente saturado que consiste en carbono halo, e hidrógeno, por ejemplo, 1-clorociclopropilo, 1-clorociclobutilo y 1-diclorociclopentilo.

“**halo**” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

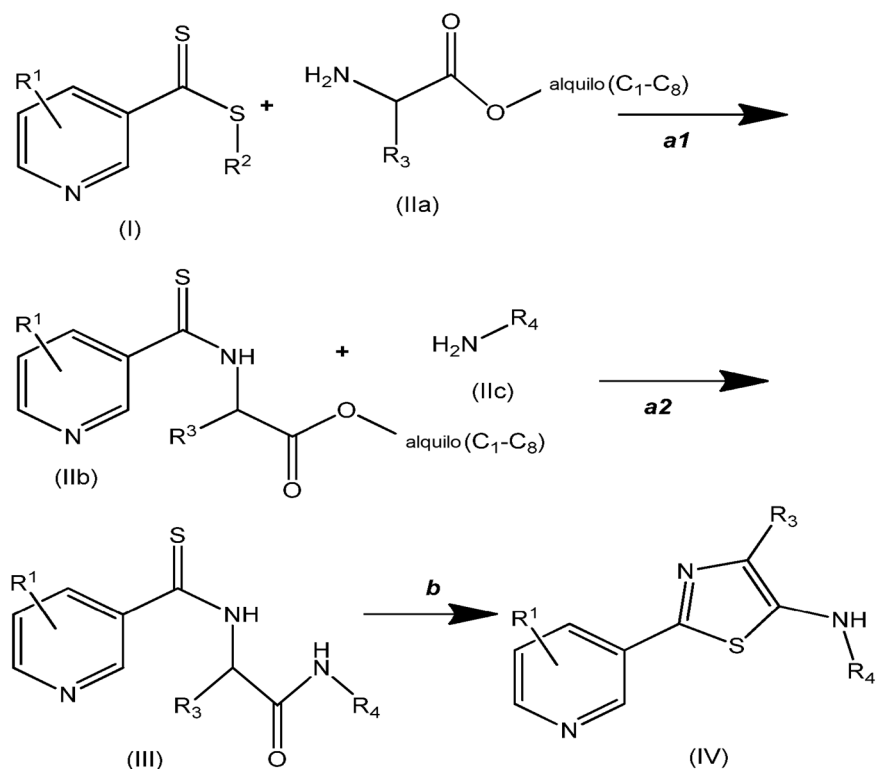
“**haloalquilo**” se refiere a un alquilo que consiste adicionalmente en, de uno a la cantidad máxima posible de halos, idénticos o diferentes, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, triclorometilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

“**heterocíclico**” se refiere a un sustituyente cíclico que puede estar completamente saturado, parcialmente no saturado, o completamente no saturado, donde la estructura cíclica contiene al menos un carbono y al menos un heteroátomo, donde dicho heteroátomo es nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, cinolinilo, furanilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo.

Descripción detallada de la descripción

Una realización de la presente invención se ilustra en el Esquema uno.

Esquema uno



donde

(A) cada R¹ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, y alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, donde cada R¹ sustituido tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo(C₁-C₆) y haloalquilo(C₁-C₆);

5 (B) R² se selecciona de alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alqueno(C₂-C₆) sustituido o no sustituido, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alqueno(C₂-C₆) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido o no sustituido, cicloalqueno (C₃-C₁₀) sustituido o no sustituido, arilo(C₆-C₂₀) sustituido o no sustituido, alquilo(C₁-C₆)arilo(C₆-C₂₀) sustituido o no sustituido y heterociclilo(C₁-C₂₀) sustituido o no sustituido, donde cada R² sustituido tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalqueno(C₂-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalqueno(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalqueno(C₃-C₁₀), halocicloalquilo(C₃-C₁₀), halocicloalqueno(C₃-C₁₀), arilo(C₆-C₂₀) y heterociclilo (C₁-C₂₀);

10 (C) R³ se selecciona de H, alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀)sustituido o no sustituido, alquilo(C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido o no sustituido, arilo(C₆-C₂₀) sustituido o no sustituido, y alquilo(C₁-C₆)arilo(C₆-C₂₀) sustituido o no sustituido, donde cada R³ sustituido tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y I; y

15 (D) R⁴ se selecciona de H, alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido o no sustituido, alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀) sustituido o no sustituido, arilo(C₆-C₂₀) sustituido o no sustituido, alquilo(C₁-C₆)arilo(C₆-C₂₀) sustituido o no sustituido, alquilo(C₁-C₆)alqueno(C₂-C₆) sustituido o no sustituido, y alquilo(C₁-C₆)alqueno(C₂-C₆) sustituido o no sustituido, donde cada uno de dicho R⁴, que está sustituido, tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₀), halocicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo(C₆-C₂₀), y heterociclilo(C₁-C₂₀).

En otra realización de la presente invención cada R¹ se selecciona independientemente de H, F y Cl.

En otra realización de la presente invención R¹ es H.

25 En otra realización de la presente invención R³ se selecciona de H, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆) y arilo(C₆-C₂₀).

En otra realización de la invención, R³ se selecciona de H, CF₃, CH₂F, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, y fenilo.

En otra realización de la presente invención, R³ se selecciona independientemente de H y CH₃.

En otra realización de la presente invención, R⁴ es alquilo(C₁-C₆)ciclohaloalquilo(C₃-C₁₀).

30 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona de H, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)arilo(C₆-C₂₀), haloalquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀)-O- alquilo(C₁-C₆), y ciclohaloalquilo (C₃-C₁₀).

En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona de H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, ciclopropilo, arilo(C₆-C₂₀), CH₂-fenilo, CH₂-fenilo-OCH₃, CH₂OCH₂-fenilo, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂OCH₃, ciclopropiloCH₂ y ciclopropilo- O-CH₂CH₃.

35 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona de H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo, ciclopropiloCH₂, y CH₂CH=CH₂, CH₂C≡CH.

En otra realización de la presente invención, las moléculas que tienen una estructura de acuerdo con el compuesto (III) se describen como intermedios útiles para la síntesis de amidas de tiazol pesticidas.

40 En general, S-R² es un grupo saliente donde R² es parte del grupo saliente que no afecta de forma sustancial y adversa la reacción deseada. Es deseable que R² sea un grupo que afecte de forma beneficiosa la volatilidad del subproducto de tío de la reacción.

En la etapa **a1**, los compuestos (I) y (IIa) se reaccionan para producir el compuesto (IIb). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y a presión ambiente, pero se pueden utilizar temperaturas mayores o menores, si se desea. Los compuestos (IIa) y (IIb) pueden encontrarse en forma de una sal o base libre. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, cuando el compuesto (IIa) es una sal. La reacción se lleva a cabo en un solvente polar prótico. Ejemplos de tales solventes incluyen, de modo no taxativo, ácido fórmico, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, ácido acético y agua. Actualmente, se prefiere el metanol.

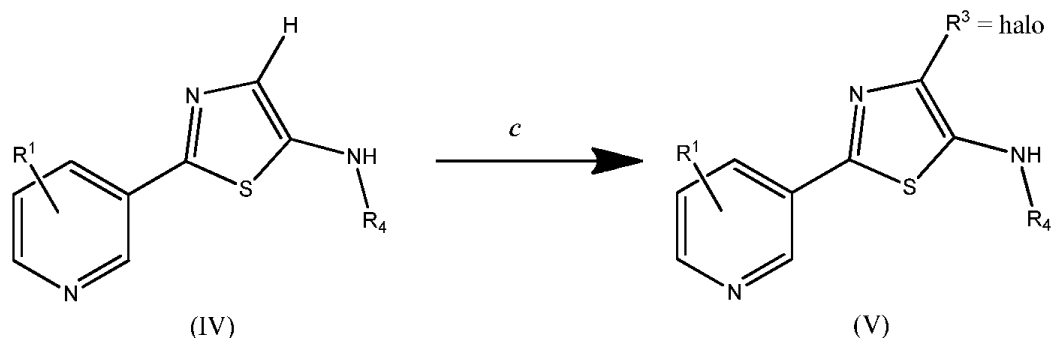
50 En la etapa **a2**, los compuestos (IIb) y (IIc) se reaccionan para producir el compuesto (III). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y a presión ambiente, pero se pueden utilizar temperaturas y presiones mayores o menores si se desea, tal como temperaturas de alrededor de 50 °C a alrededor de 70 °C. La reacción se lleva a cabo en un solvente polar tal como un éter o un alcohol. Ejemplos de tales solventes incluyen, de modo

no taxativo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo y sulfóxido de dimetilo, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol y metanol. Actualmente, se prefiere el metanol. También es útil utilizar una cantidad molar en exceso del compuesto (IIc) a (IIb), tal como alrededor de 25:1 (IIc):(IIb), sin embargo, se pueden utilizar las relaciones molares de alrededor de 3:1 a alrededor de 20:1, y preferentemente se utilizan las relaciones molares de 10:1 a 15:1.

En la etapa **b**, el compuesto (III) se cicla utilizando un agente de deshidratación. Ejemplos de tales agentes de deshidratación incluyen, de modo no taxativo, POCl₃, H₂SO₄, SOCl₂, P₂O₅, ácido polifosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico y anhídrido trifluoroacético. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y a presión ambiente, pero se pueden utilizar temperaturas mayores o menores, si se desea. Actualmente, se prefiere que si se utiliza una temperatura mayor que la temperatura ambiente, preferentemente, hasta e incluyendo el punto de ebullición de la solución, por ejemplo, se puede utilizar una temperatura de alrededor de 60°C a alrededor de 120°C. La reacción se lleva a cabo en un solvente polar aprótico. Actualmente, se prefiere el acetonitrilo.

Una ventaja con estos procesos es que en el compuesto (IV) - si R³ es H, puede estar halogenado. Como consecuencia, en este punto R³ incluye ahora adicionalmente F, Cl, Br y I (ver Esquema dos).

Esquema dos



En la etapa **c**, se puede utilizar cualquier agente de halogenación, 1-cloropirrolidina-2,5- diona, *N*-bromosuccinimida y 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato). Se pueden utilizar los solventes polares tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Actualmente, se prefiere el diclorometano. La reacción se puede llevar a cabo a presión y temperatura ambiente, pero se pueden utilizar temperaturas mayores o menores, si se desea. Actualmente, se prefieren las temperaturas de alrededor de 0 °C a alrededor de temperatura ambiente.

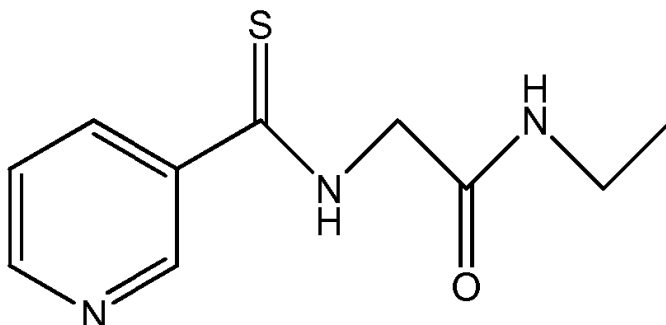
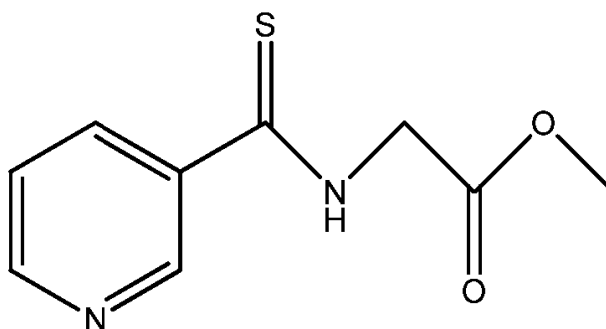
En otra realización de la presente invención R³ es preferentemente Cl.

El compuesto (IV) o el compuesto (V) se pueden reaccionar adicionalmente para formar determinados pesticidas en WO 2010/129497.

Ejemplos

Los ejemplos son para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitativos de la invención descrita en el presente documento a solo las realizaciones descritas en estos ejemplos.

Los materiales de partida, los reactivos y los solventes que se obtienen de fuentes comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Los solventes anhidros se compraron como Sure/Seal™ de Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron. Los punto de fusión se obtuvieron en un aparato de punto de fusión capilar Thomas Hoover Unimelt o un sistema de punto de fusión automatizado OptiMelt de los sistemas de búsqueda de Stanford y no están corregidos. Se les da a las moléculas sus nombres conocidos, de acuerdo con los programas de nomenclatura en el ámbito de ISIS Draw, ChemDraw o ACD Name Pro. Si tales programas no son capaces de nombrar una molécula, la molécula se nombra utilizando las reglas de nomenclatura convencional. Todas las RMN se encuentran en ppm (δ) y se registraron a 300, 400 o 600 MHz a menos que se indique de otra manera.

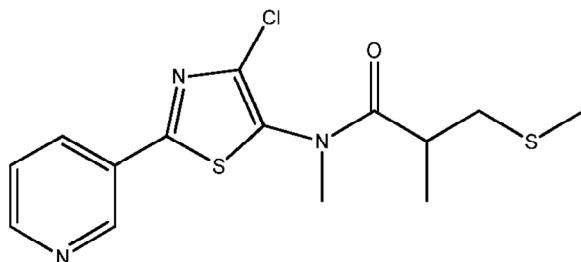
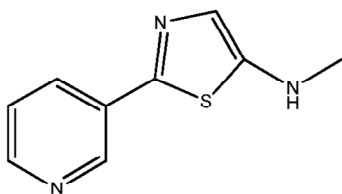
Ejemplo 1: Preparación de *N*-etil-2-(piridin-3-carbotioamido)acetamida:**Etapla 1: Preparación de 2-piridina-3-carbotioamidoacetato de metilo:**

- 5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml seco equipado con un agitador magnético, entrada de nitrógeno, depurador de lejía, termómetro, y un embudo de adición, se le cargó piridina-3-carbotioato de metilo (2,0 g, 11,82 mmol), clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo (1,48 g; 11,82 mmol) y 20 ml de metanol. Se agregó trietilamina (1,20 g, 11,82 mmol) en metanol (5 ml), gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se volcó en 200 ml de agua, y la mezcla acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida en un evaporador rotatorio. El producto crudo luego se disolvió en diclorometano y se sometió a cromatografía en gel de sílice (cartucho ISCO de 80 g) con un gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 100 % durante 20 minutos. Las fracciones puras se combinaron y luego el solvente se evapora al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo espeso (1,6 g, 64 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.16 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ESIMS *m/z* 209.17 ([M-H]).

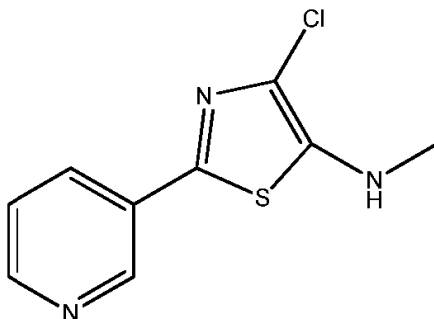
Etapla 2: Preparación de *N*-etil-2-(piridin-3-carbotioamido)acetamida:

- 20 A una solución enfriada (-40 °C) de 2-(piridina-3-carbotioamido)acetato de metilo (2,5 g, 11,89 mmol) en 20 ml de metanol en un reactor Parr de 45 ml se agregó etilamina (6,6 g, 146,00 mmol). El reactor Parr se selló y se calentó hasta 60 °C durante 5 horas. A esta solución se agregó 5 g de gel de sílice, y la mezcla se evaporó hasta sequedad. La muestra se sometió a cromatografía en el ISCO utilizando un gradiente de acetato de etilo y diclorometano, seguido por acetato de etilo al 100 %. El solvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,8 g; 68 %); mp 136 - 138 °C; ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.68 (ddd, *J* = 13.4, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 - 7.94 (m, 2H), 7.49 (tdd, *J* = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 195.74 (s), 166.34 (s), 151.87 (s), 151.29 (s), 148.66 (s), 147.70 (s), 136.20 (s), 135.02 (d, *J* = 18.7 Hz), 123.37 (s), 123.00 (s), 48.79 (s), 40.13 (s), 39.93 (s), 39.72 (s), 39.51 (s), 39.30 (s), 39.09 (s), 38.88 (s), 33.51 (s), 14.71 (s).

30

Ejemplo 2: Preparación de *N*-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-*N*,2-dimetil-3-(metiltio)propanamida:**Etapla 1: Preparación of *N*-metil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina:**

- 5 Un matraz de fondo redondo de 2 L seco equipado con agitador mecánico, embudo de adición y condensador de reflujo se cargó con *N*-metil-2-(piridina-3-carbotioamido)acetamida (100 g, 478 mmol) y acetonitrilo (1 L). A esta mezcla se agregó oxiclورو de fósforo (256 g, 1672 mmol) por partes durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tiempo durante el cual ocurrió una leve exoterma de 22 °C a 34 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C (con reflujo suave). Luego de 3 horas, todo el sólido se ha
- 10 disuelto, formando una solución ámbar oscura. Análisis de una alícuota mediante TLC (acetato de etilo al 70 %: hexanos al 30 %) luego de 4 horas indicaron que la reacción estaba esencialmente completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 25 °C y el solvente se quitó mediante evaporación rotativa. El residuo se disolvió en agua y se trató con bicarbonato de sodio sólido hasta que se volvió ligeramente básico (pH ~ 8) con agitación continua. Un precipitado marrón se comenzó a formar luego de un par de minutos. La mezcla se continuó
- 15 agitando a 25 °C durante 16 horas. El sólido marrón se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con agua. Esto proporcionó una torta húmeda sólida tostada (91 g) que luego se secó al vacío a 40 °C hasta alcanzar un peso constante. Esto proporcionó *N*-metil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina como un sólido de color arena (68,5 g, 75 % de rendimiento); mp 140-141 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.21 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.96 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.23, 149.15, 146.54, 132.23, 130.47, 123.65, 121.20, 34.48; Anal. Calculado para C₉H₉N₃S: C, 56.52; H, 4.74; N, 21.97; S, 16.77. Encontrado: C, 56,31; H, 4.74; N, 21.81; S, 16.96.
- 20

Etapla 2: Preparación of 4-cloro-*N*-metil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina:

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 mL seco equipado con agitador magnético, termómetro y entrada de nitrógeno se cargó *N*-metil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina (0,528 g, 2,76 mmol) y diclorometano (50 ml). La solución resultante se enfrió hasta 5 °C seguido por la adición por partes de *N*-clorosuccinimida sólida (0,312 g, 2,76 mmol). Luego de que se agregó todo el agente de cloración, se formó una solución marrón oscura. La solución se agitó a 5 °C durante 20 minutos, luego se analizó una alícuota mediante HPLC (columna YMC AQ ACN al 5 % agua al 95 %-TFA al 0,05% a ACN al 95 % agua al 5 % con TFA al 0,05 % durante 20 minutos a aproximadamente 1,0 ml/min).
- 30 Los análisis de HPLC no mostraron material de partida y un producto principal. La mezcla de reacción se volcó en

un embudo de separación que contiene diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2x10 ml) seguido por solución de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó mediante rotación para proporcionar un sólido marrón polvoroso (0,51 g). El sólido se purificó en una ISCO Combiflash Rf (cartucho de gel de sílice de 80 g, fase móvil A = hexano, B = acetato de etilo, gradiente 0 % B a 100 % B durante 20 minutos). Los tubos que contienen el material deseado se combinaron y se evaporaron mediante rotación para proporcionar 4-cloro-*N*-metil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina como un sólido amarillo canario (0,32 g, 51 % de rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (ddd, 7 = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.14 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 40.5, 38.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.55, 146.03, 145.60, 145.28, 131.73, 129.71, 123.64, 117.37, 35.75; Anal. Calculado para C₉H₈ClN₃S: C, 49.89; H, 3.57; N, 18.62; S, 14.21. Encontrado: C, 48.03; H, 3.64; N, 18.42; S, 14.23.

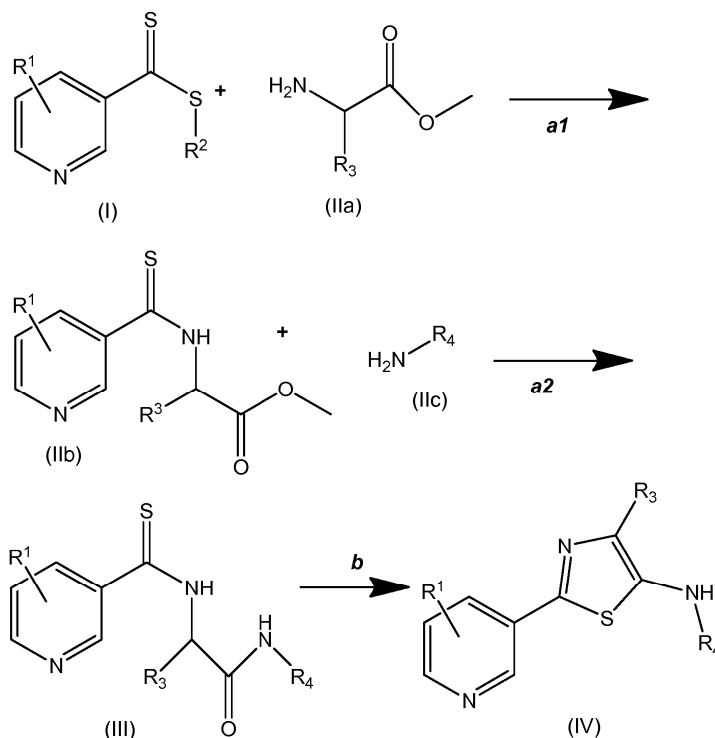
Etapas 3: Preparación de *N*-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-*N*,2-dimetil-3-(metiltio)propanamida:

En un matraz de fondo redondo de 500 mL seco equipado con agitador magnético, termómetro y entrada de nitrógeno se agregó 4-cloro-*N*-metil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina (22 g, 97 mmol) y diclorometano (250 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente mientras se agregaba piridina (8,48 g, 107 mmol) y DMAP (1,20 g, 9,75 mmol). A esta suspensión se agregó cloruro de 2-metil-3-(metiltio)propanoilo (17,8 g, 117 mmol) durante 5 minutos. Durante la adición todos los sólidos formaron una solución y la reacción fue exotérmica de 20 °C a 30 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se monitoreó mediante HPLC (columna YMC AQ ACN al 5 % agua al 95 % -TFA al 0,05 % a ACN al 95 % agua al 5 % con TFA al 0,05 % durante 20 minutos a aproximadamente 1,0 ml/min) que mostró la conversión completa de todo el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y luego se agregó agua. La mezcla se volcó en un embudo de separación con diclorometano y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó mediante rotación para proporcionar 33,6 g de un aceite oscuro. El aceite se purificó en una ISCO Combiflash Rf (cartucho de gel de sílice de 330 g, fase móvil A = hexano, B = acetato de etilo, gradiente 0 % B a 100 % B durante 20 minutos). Las fracciones se recolectaron en tubos de prueba de 25 ml. Los tubos que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente se quitó mediante evaporación rotativa. Esto proporcionó 22,8 g de un líquido amarillo espeso en 68,4 % de rendimiento aislado. Toda la muestra se cristalizó y se agregó hexano (200 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró al vacío y el sólido se dejó secar al aire. Esto proporcionó *N*-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-*N*,2-dimetil-3-(metiltio)propanamida como un sólido blancuzco; mp 75-80 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, 7 = 3.8 Hz, 1H), 8.34-8.09 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.06 - 2.70 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.22, 162.37, 151.91, 146.53, 136.46, 134.64, 133.35, 127.98, 124.27, 37.47, 36.71, 36.47, 17.56, 15.44; Anal. Calc. para C₁₄H₁₆ClN₃OS₂: C, 49.18; H, 4.72; N, 12.29; S, 18.76. Encontrado: C, 49.04; H, 4.68; N, 12.29; S, 18.68.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende

Esquema uno



- 5 (i) reaccionar el compuesto (I) con el compuesto (IIa) para producir el compuesto (IIb); seguido por
 (ii) reaccionar el compuesto (IIb) con el compuesto (IIc) para producir el compuesto (III); seguido por
 (iii) ciclar el compuesto (III) utilizando un agente de deshidratación para producir el compuesto (IV);
 donde

10 **(A)** cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , y alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, donde cada R^1 sustituido tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo(C_1-C_6), y haloalquilo(C_1-C_6);

15 **(B)** R^2 se selecciona de alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, alqueno(C_2-C_6) sustituido o no sustituido, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, alqueno(C_2-C_6) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) sustituido o no sustituido, cicloalqueno (C_3-C_{10}) sustituido o no sustituido, arilo(C_6-C_{20}) sustituido o no sustituido, alquilo(C_1-C_6)arilo(C_6-C_{20}) sustituido o no sustituido y heterociclilo(C_1-C_{20}) sustituido o no sustituido, donde cada R^2 sustituido tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo(C_1-C_6), alqueno(C_2-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), haloalqueno(C_2-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), haloalqueno(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalqueno(C_3-C_{10}), halocicloalquilo(C_3-C_{10}), halocicloalqueno(C_3-C_{10}), arilo(C_6-C_{20}) y heterociclilo (C_1-C_{20});

20 **(C)** R^3 se selecciona de H, alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10})sustituido o no sustituido, alquilo(C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_{10}) sustituido o no sustituido, arilo(C_6-C_{20}) sustituido o no sustituido, y alquilo(C_1-C_6)arilo(C_6-C_{20}) sustituido o no sustituido, donde cada R^3 sustituido tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y I; y

25 **(D)** R^4 se selecciona de H, alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) sustituido o no sustituido, alquilo(C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}) sustituido o no sustituido, arilo(C_6-C_{20}) sustituido o no sustituido, alquilo(C_1-C_6)arilo(C_6-C_{20}) sustituido o no sustituido, alquilo(C_1-C_6)alqueno(C_2-C_6) sustituido o no sustituido, y alquilo(C_1-C_6)alqueno(C_2-C_6) sustituido o no sustituido, donde cada uno de dicho R^4 , que está sustituido, tiene uno o más sustituyentes que se seleccionan de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}), halocicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo(C_6-C_{20}), y

heterociclilo(C₁-C₂₀).

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde

(i) cada R¹ se selecciona independientemente de H, F y Cl; o

(ii) cada R¹ es H.

5 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde

(i) R³ se selecciona de H, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆) y arilo(C₆-C₂₀); o

(ii) R³ se selecciona de H, CF₃, CH₂F, CHF₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, y fenilo; o

(iii) R³ se selecciona de H y CH₃.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde

10 (i) R⁴ es alquilo(C₁-C₆) cicloalquilo(C₃-C₁₀); o

(ii) R⁴ se selecciona de H, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)arilo(C₆-C₂₀), haloalquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀)-O-alquilo(C₁-C₆), y cicloalquilo(C₃-C₁₀); o

15 (iii) R⁴ se selecciona de H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, ciclopropilo, arilo(C₆-C₂₀), CH₂-fenilo, CH₂-fenilo-OCH₃, CH₂OCH₂-fenilo, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂OCH₃, CH₂ciclopropilo y ciclopropilo-O-CH₂CH₃; o

(iv) R⁴ se selecciona de H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₃, cyclopropyl, CH₂ciclopropilo, and CH₂CH=CH₂, CH₂C≡CH.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 donde la etapa **a** se lleva a cabo en ácido fórmico, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, ácido acético, agua o una mezcla de estos.

20 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 donde la etapa **a** se lleva a cabo metanol.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la etapa **b** el compuesto (III) se cicla utilizando un agente de deshidratación que se selecciona de POCl₃, H₂SO₄, SOCl₂, P₂O₅, ácido polifosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico, anhídrido trifluoroacético y una mezcla de estos.

25 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa **b** se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 60 °C a alrededor de 120 °C.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 donde la etapa **b** se lleva en acetonitrilo.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R³ del compuesto (IV) es H, donde dicho proceso comprende además halogenar dicho R³ en F, Cl, Br o I.

30 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicha halogenación se lleva a cabo en un solvente seleccionado de diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho solvente es diclorometano.

13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 y 12, donde dicha halogenación se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de temperatura ambiente.

35 14. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 y 12, donde R³ es Cl.