

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 842**

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/US2013/043204**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184475**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13801289 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2855468**

54 Título: **Procedimiento para producir ciertos 2-(piridin-3-il)tiазoles**

30 Prioridad:

04.06.2012 US 201261655076 P

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

04.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROSS, RONALD;
DEAMICIS, CARL y
ZHU, YUANMING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 607 842 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 producir ciertos 2-(piridin-3-il)tiазoles

Referencias cruzadas a las aplicaciones relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad y beneficio de la solicitud provisional U.S. 61/655.076 presentada el 4 de junio de 2012. Por referencia a esta solicitud, se incorpora el contenido entero de esta solicitud.

Campo de la invención

La invención dada a conocer en este documento está relacionada con el campo de procedimientos para producir ciertos 2-(piridin-3-il)tiазoles como intermedios para la síntesis de tiazolamidas plaguicidas.

Antecedentes de la invención

10 La represión de las poblaciones de plagas es esencial en la agricultura moderna, el almacenamiento de alimentos y la higiene. Hay más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Las pérdidas agrícolas anuales en todo el mundo son de miles de millones de dólares U.S. También es conocido que plagas tales como termitas causan pérdidas anuales de miles de millones de dólares U.S. por daños de todas clases de estructuras privadas y públicas. Las plagas también comen y adulteran alimentos almacenados, lo que da por resultado miles
15 de millones de dólares U.S. de pérdidas cada año, así como la desaparición de alimentos necesario para población.

Ciertas plagas tienen resistencia, o la están desarrollando, a plaguicidas de uso corriente. Cientos de especies de plagas son resistentes a un plaguicida o a varios plaguicidas. Consecuentemente existe una necesidad continua de nuevos plaguicidas y de procedimientos de producción de tales plaguicidas.

20 El documento WO 2010/129497 (cuyo contenido total se incorpora aquí) da cuenta de ciertos plaguicidas. Sin embargo, los procedimientos de producción de tales plaguicidas pueden ser costosos e ineficientes. Consecuentemente, existe necesidad de procedimientos de producción eficiente de tales plaguicidas.

Definiciones

25 Los ejemplos dados en las definiciones generalmente no son exhaustivos y no deben interpretarse como limitativos de la invención dada a conocer en este documento. Se entiende que un sustituyente debería satisfacer las reglas de unión químicas y las exigencias de compatibilidad estérica en relación a la molécula particular a la que está unida.

30 "Alquenilo" significa un sustituyente acrílico, insaturado (al menos un doble enlace carbono-carbono), ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

"Alqueniloxi" significa un alquenilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, octeniloxi, noneniloxi, y deceniloxi.

35 "Alcoxi" significa un alquilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi y decoxi,

"Alquilo" significa un sustituyente acrílico, saturado, ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

40 "Alquinilo" significa un sustituyente acrílico, insaturado (al menos un triple enlace carbono-carbono y cualesquier dobles enlaces), ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo.

"Alquiniloxi" significa un alquinilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, pentiniloxi, hexeniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniloxi y deciniloxi.

45 "Arilo" significa un sustituyente cíclico, aromático, que consiste en hidrógeno y carbono, por ejemplo fenilo, naftilo y bifenilo.

"Cicloalquenilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, insaturado (al menos un doble enlace carbono-carbono) que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclodecenilo, norbornenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, tetrahidronaftilo, hexahidronaftilo y octahidronaftilo.

50 "Cicloalqueniloxi" significa un cicloalquenilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por

ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi, ciclohepteniloxi, cicloocteniloxi, ciclodeceniloxi, norborneniloxi, biciclo-[2.2.2]octeniloxi.

"Cicloalquilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo y decahidronaftilo.

"Cicloalcoxi" significa un cicloalquilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, ciclodeciloxi, norborniloxi, biciclo[2.2.2]octiloxi.

"Ciclohaloalquilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado que consiste en carbono, halo e hidrógeno, por ejemplo 1-clorociclopropilo, 1-clorociclobutilo y 1-diclorociclopentilo.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

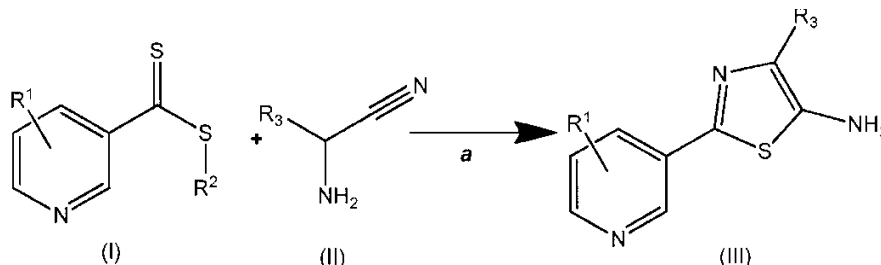
"Haloalquilo" significa un alquilo que además consiste en desde un halo a un número máximo posible de halos, idénticos o diferentes, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, triclorometilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

"Heterociclilo" significa un sustituyente cíclico que puede ser totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, cuya estructura cíclica contiene como mínimo un carbono y al menos un heteroátomo, heteroátomo que es nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxatienilo, benzotiazolil cinnolinilo, 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 invención

En el Esquema 1 se ilustra una realización de la invención en el Esquema 1.

Esquema 1



25 en él,

(A) cada R^1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

(B) R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-10} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-20} sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-6} arilo C_{6-20} sustituido o no sustituido, y heterociclilo C_{1-20} sustituido o no sustituido, teniendo cada R^2 sustituido uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{3-10} , halocicloalquilo C_{3-10} , halocicloalqueno C_{3-10} , arilo C_{6-20} y heterociclilo C_{1-20} ; y

(C) R^3 se selecciona entre H alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-20} sustituido o no sustituido y alquilo C_{1-6} arilo C_{6-20} , teniendo cada sustituyente R^3 uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br e I.

En otra realización de esta invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

En otra realización de esta invención, R^1 es H.

40 En otra realización de la invención R^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y arilo C_{6-20} .

En otra realización de esta invención, R^3 se selecciona entre H, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y fenilo.

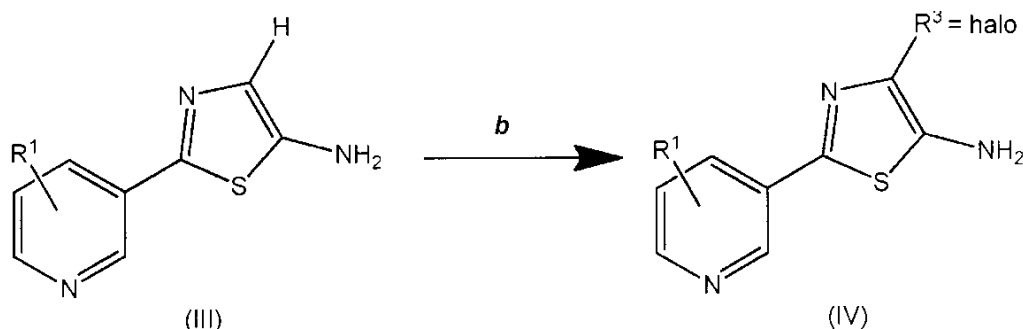
En otra realización de esta invención R^3 se selecciona entre H y CH_3 .

En general, S-R² es un grupo saliente en el que R² es parte del grupo saliente que no afecta sustancial y adversamente a la reacción deseada. Es deseable que R² sea un grupo que afecta beneficiosamente a la volatilidad del subproducto de la reacción.

5 En la etapa **a**, se ciclan los compuestos (I) y (II) para producir el compuesto (III). Esta etapa se realiza en presencia de una base cuando el compuesto (II) está en forma de una sal. Entre las bases adecuadas figuran, no limitativamente, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, bisulfato sódico, acetato sódico, acetato potásico, hidróxido amónico, metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico, trietilamina y piridina. La reacción se puede realizar a temperatura y presión ambiente pero, si se desea, se pueden usar temperaturas y presiones más altas o más bajas. La reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico polar. Entre los ejemplos de tales disolventes figuran, no limitativamente, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, y agua. Corrientemente se prefiere metanol.

15 Una ventaja de la etapa **a** sobre la técnica es que generalmente el producto (III) se produce como un sólido sustancialmente puro que no necesita procedimientos de purificación adicionales. Otra ventaja con estos procedimientos es que en el compuesto (III), si R³ es H, se puede halogenar. Consecuentemente, en este punto R³ incluye ahora adicionalmente F, Cl, Br e I (véase Esquema 2). Como ventaja adicional, (IV) puede estar en forma de una sal.

Esquema 2



20 En la etapa **b** se puede usar cualquier agente de halogenación, por ejemplo, 1-cloropirrolidin-2,5-diona, N-bromosuccinimida y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazaabiociclo[2.2.2]octano. Se pueden usar disolventes polares tales como diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Corrientemente se prefiere diclorometano. La reacción se puede realizar a temperatura y presión normal, pero, si se desea, se pueden usar temperaturas y presiones más altas o más bajas.

25 Corrientemente se prefieren temperaturas entre aproximadamente 0°C y temperatura ambiente.

En otra realización de esta invención, R³ preferiblemente es Cl.

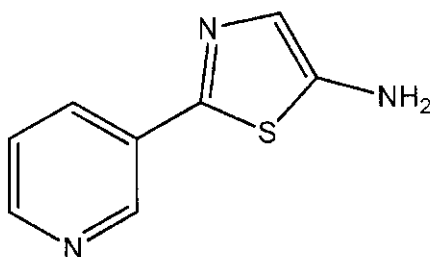
El compuesto (III) o el compuesto (IV) se puede hacer reaccionar a su vez para formar ciertos plaguicidas descritos en WO 2010/129497 (cuya totalidad se incorpora aquí por referencia).

Ejemplos

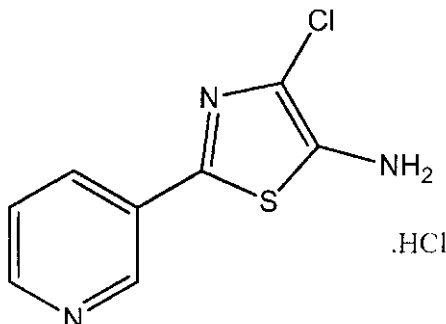
30 Los ejemplos tienen finalidad ilustrativa y no han de interpretarse como limitativos de la invención dada a conocer en este documento a solamente las realizaciones descritas en estos ejemplos.

Los materiales de partida, reactivos y disolventes que se obtuvieron de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional. Se compraron disolventes anhidros como Sure/Seal^{MC} de Aldrich, y se usaron en estado de recepción. Los puntos de fusión se obtuvieron con un aparato de Thomas Hoover Unimelt de punto de fusión de capilaridad o un sistema de punto de fusión automatizado OpenMelt de Stanford Research Systems y son sin corregir. A las moléculas se dan entonces sus nombres conocidos, denominados de acuerdo con los programas de denominación de ISIS DRAW, ChemiDraw o ACD Name Pro. Si tales programas no son adecuados para denominar una molécula, la molécula se denomina usando reglas de denominación convencionales. Todos los RMN son en ppm (δ) y se registraron a 300, 400 o 600 MHz a no ser que se indique lo contrario.

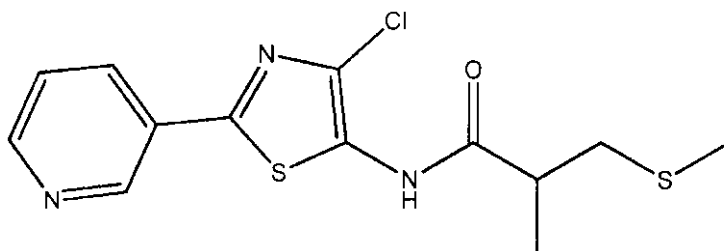
40

Ejemplo 1: Preparación de 2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina

En un matraz seco de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético, termómetro, purificador por lavado y embudo adicional se cargaron 27,6 g (179 mmol) de bisulfato de aminoacetonitrilo y 200 ml de metanol anhidro. La solución se enfrió a aprox. 0°C y se añadieron a gotas 24,15 g (239 mmol) de trietilamina a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 10°C. Después de 10 min se añadieron a gotas 20,2 g (119 mmol) de piridina-3-carboditioato de metilo en 50 ml de metanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y seguidamente se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. El residuo se vertió en 500 ml de agua y se sometió a extracción con cloruro de metileno (4x100 ml). La combinación de extractos de cloruro de metileno se lavó con 100 ml de agua, 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró en vacío en evaporador rotatorio. El producto en bruto se suspendió en 100 ml de etil éter y el sólido amarillo resultante se recogió por filtración en vacío, obteniéndose 14,1 g (66%) de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,28 (sa, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151,72, 148,55, 146,06, 145,40, 131,57, 130,18, 129,93, 122,20.

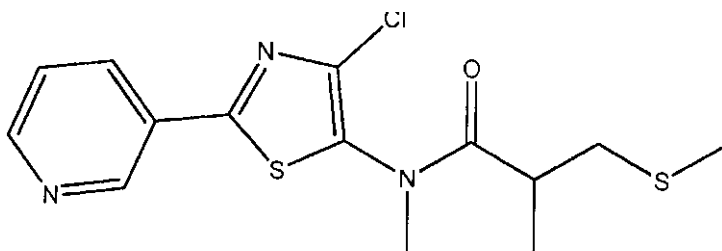
Ejemplo 2: Preparación de hidrocloruro de 4-cloro-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina

En un matraz seco de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador magnético se cargaron 6,3 g (35,5 mmol) de 2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina y 100 ml de 1,4-dioxano. La solución se enfrió a aprox. 0°C y se añadieron en porciones 4,75 g (35,5 mmol) de N-clorosuccinimida a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5-10°C durante 20 min y luego se filtró a través de una pequeña compresa de tierra de diatomáceas. Se diluyó el filtrado con 50 ml de dietil éter y se acidificó con 10 ml de HCl 4,0M en 1,2-dioxano. Se recogió el sólido resultante por filtración en vacío, se lavó con dietil éter (100 ml) y cloruro de metileno (500 ml) y luego se secó en vacío obteniéndose 7,5 g (85%) de un sólido naranja; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,76 (dt, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 8,66 (ddd, J = 8,3, 2,0, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 15,6, 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 3: Preparación de N-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-2-metil-3-(metiltio)propanamida

En un matraz seco de fondo redondo de 500 ml equipado con agitador magnético, termómetro y embudo de adición embudo y entrada de nitrógeno se cargaron 7,5 g (30,2 mmol) de hidrocloreto de 4-cloro-2-(piridina-3-il)-1,3-tiazol-5-amina y 200 ml de cloruro de metileno anhidro. La suspensión resultante se enfrió a 15°C y se añadieron 5,98 g (76 mmol) de piridina a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 20°C. Se añadieron 1,85 g (15,11 mmol) de N,N-dimetilpiridin-4-amina en una porción y la solución amarilla resultante se agitó a durante 10 minutos. Se añadió a gotas una solución de cloruro de 2-metil-3-(metiltio)propanilo (5,54 g, 36,3 mmol) en 25 ml de cloruro de metileno a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en 200 ml de agua. La diana se sometió a extracción con cloruro de metileno (3x100 ml) y la combinación de extractos de cloruro de metileno se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5N, agua (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró en vacío en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexano a 100% de acetato de etilo a lo largo de 30 minutos, obteniéndose un aceite amarillo (5,4 g, 55%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1h), 9,00 (s, 1h), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 3,00-2,57 (m, 3H); 2,17 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H); ; RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 171,68, 155,24, 150,55, 146,75, 132,81, 129,26, 127,62, 124,99, 123,80, 40,85, 37,98, 17,46, 16,45.

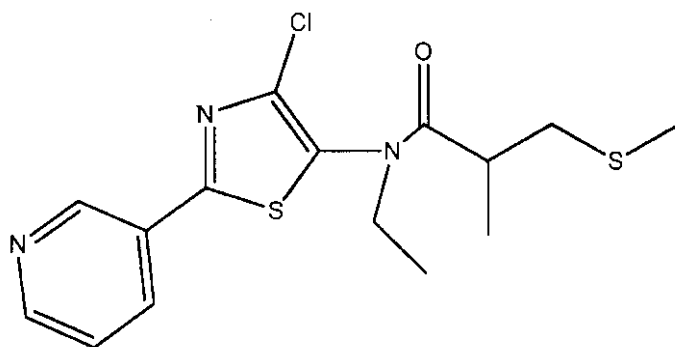
Ejemplo 4: Preparación de N-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-N,2-dimetil-3-(metiltio)propanamida



20

En un matraz seco de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético, termómetro, embudo de adición y entrada de nitrógeno se cargaron 1,0 g (3,05 mmol) de N-(4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il)-2-metil-3-(metiltio)propanamida y 10 ml de solución de N,N-dimetilformamida anhidra. A la solución resultante se añadieron luego 1,1 g (3,36 mmol) de polvo de carbonato de cesio en una porción y seguidamente 0,476 g (3,36 mmol) de yodometano en 5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en 200 ml de agua y se sometió a extracción con cloruro de metileno (3x100 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (100 ml), 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró en vacío en evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexano a 100% de acetato de etilo a lo largo de 20 minutos, obteniéndose un aceite amarillo (0,93 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 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); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 5: Preparación de N-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-N-etil-2-metil-3-(metiltio)propanamida



En un matraz seco de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético, embudo de adición y entrada de nitrógeno se cargaron 1,0 g (3,05 mmol) de N-(4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il)-2-metil-3-

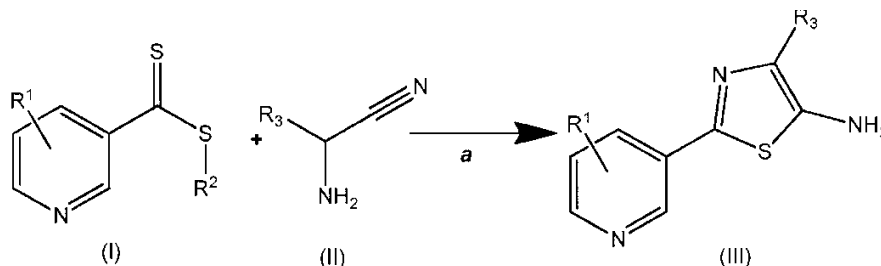
(metilto)propanamida y 10 ml de solución de N,N-dimetilformamida anhidra. A la solución resultante se añadieron luego 1,1 g (3,36 mmol) de polvo de carbonato de cesio en una porción y seguidamente 0.523 g (3,36 mmol) de yodoetano en 5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El análisis de una parte alícuota indicó una reacción incompleta. Se añadieron adicionalmente 100 μ l de yodoetano y luego la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, luego se vertió en 200 ml de agua y se sometió a extracción con cloruro de metileno (3x100 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en vacío en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexano a 100% de acetato de etilo a lo largo de 20 minutos, obteniéndose un aceite amarillo que cristalizó en reposo (0,38 g, 35%). p.f.80-81°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 4,03-3,80 (m, 1H), 3,80-3,59 (m, 1H), 2,97-2,68 (m, 2H), 2,60-2,39 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,30-1,16 (m, 6H), RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175,66, 162,63, 151,89, 147,14, 138,19, 133,49, 133,23, 128,58, 123,90, 44,81, 38,94, 37,93, 18,16, 16,83, 12,90

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende

Esquema 1



5 (i) someter a ciclación el compuesto (I) con el compuesto (II) para producir el compuesto (III), en el que

(A) cada R^1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, teniendo cada R^1 sustituido uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

10 (B) R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-20} sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-6} arilo C_{6-20} sustituido o no sustituido, y heterociclilo C_{1-20} sustituido o no sustituido, teniendo cada R^2 sustituido uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquenilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} , halocicloalquilo C_{3-10} , halocicloalquenilo C_{3-10} , arilo C_{6-20} y heterociclilo C_{1-20} ; y

15 (C) R^3 selecciona entre H alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-10} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-20} sustituido o no sustituido o alquilo C_{1-6} arilo C_{6-20} , teniendo cada sustituyente R^3 uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br e I.

20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^1 se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^1 es H.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y arilo C_{6-20} .

25 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^3 se selecciona entre H, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y fenilo.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona entre H y CH_3 .

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa *a* se realiza en ácido fórmico, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, ácido acético, agua o una de sus mezclas.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa *a* se realiza en metanol.

30 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 del compuesto (III) es H, procedimiento que además comprende halogenar el indicado R^3 a F, Cl, Br o I.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la mencionada halogenación se realiza en un disolvente seleccionado entre diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido.

35 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el mencionado disolvente es diclorometano.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 y 11, en el que la mencionada halogenación se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 y 11, en el que R^3 es Cl.