

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 153**

51 Int. Cl.:

C07D 275/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006** **E 12197983 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017** **EP 2573077**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida**

30 Prioridad:

29.07.2005 DE 102005035617

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

06.02.2018

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50, Building 6100
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

HIMMLER, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 153 T3

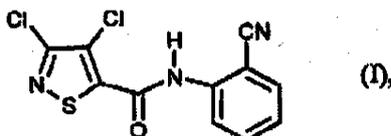
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación y aislamiento de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida, que puede utilizarse como principio activo con propiedades microbicidas.

- 5 Es conocido que la 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula general (I)



- 10 se obtiene haciendo reaccionar cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico con 2-ciano-anilina (cf. documento WO 99/24413). Es un inconveniente de este procedimiento que la 2-ciano-anilina necesaria como material de partida solo es accesible mediante síntesis costosas. Así, es preciso por ejemplo hacer reaccionar en primer lugar la amida del ácido antranílico en presencia de dimetilformamida con fosgeno y tratar el clorhidrato de N-2-ciano-fenil-N',N'-dimetilformamidinio formado de este modo en un segundo paso con acetato sódico en medio acuoso (cf. los documentos DE-A2 115 624 y DE-A2 115 625).

Es también un inconveniente en el procedimiento de preparación descrito en el documento WO 99/24413 que el producto debe aislarse mediante métodos de procesamiento costosos (cf. Ejemplo 1 en el documento WO 99/24413).

- 15 Además es conocido que la 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida se obtiene

- a) haciendo reaccionar cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico de la fórmula (II)

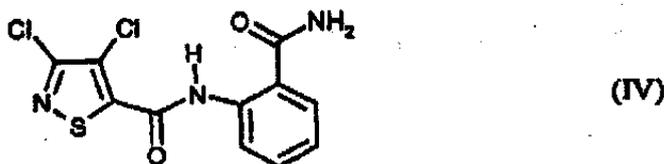


con amida del ácido antranílico de la fórmula (III)



- 20 en presencia de un aceptor de ácido y en presencia de un diluyente aprótico y

- b) haciendo reaccionar entonces la N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida formada de la fórmula (IV)

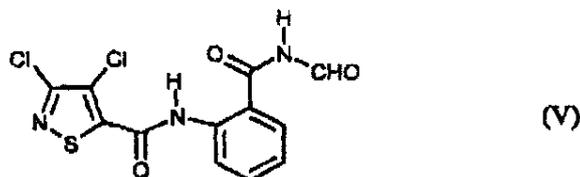


- 25 con un agente de deshidratación dado el caso en presencia de un diluyente aprótico adicional (cf. documento WO 2004/002968).

Como diluyentes adecuados en la realización de ambas etapas del procedimiento conocido por el documento WO 2004/002968 se mencionan preferentemente hidrocarburos aromáticos, dado el caso, halogenados como tolueno o clorobenceno, además hidrocarburos clorados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano, y además amidas como dimetilformamida y dimetilacetamida. Se indica como especialmente preferida la dimetilformamida.

- 30 Al usar los diluyentes indicados resultan sin embargo también distintos inconvenientes. Así, los hidrocarburos clorados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano son disolventes manipulables solamente con elevado despliegue técnico debido a su potencial tóxico. Si la reacción se lleva a cabo en hidrocarburos

aromáticos, dado el caso, halogenados como tolueno o clorobenceno se incrementa la formación de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula (V)

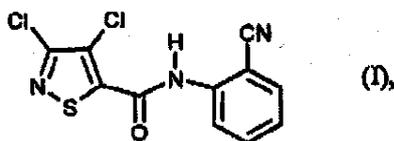


5 contemplado como subproducto no deseado que impurifica el producto. Además la reacción en estos diluyentes exige elevadas cantidades de agente de deshidratación.

10 Cuando se usa dimetilformamida como diluyente este componente secundario se forma en cantidad claramente menor, pero tampoco puede aquí evitarse completamente. Además, el uso de dialquilamidas como dimetilformamida o dibutilformamida es inconveniente por el relativamente alto precio de estos disolventes. Esto hace preciso para un procedimiento económico una recuperación al menos parcial de la dialquilamida disolvente, lo que a consecuencia de las propiedades de las dialquilamidas disolventes (como miscibilidad total o parcial con agua, alto punto de ebullición) es difícil y exige un despliegue de medios técnicos adicional considerablemente costoso.

15 Existía por consiguiente necesidad de un procedimiento mejorado mediante el que pudiera prepararse la 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida con buenos rendimientos con proporciones substancialmente reducidas de la impureza N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula (V) sin usar un gran exceso de dialquilamida como diluyente.

En consecuencia la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula (I)



20 en el que

a) se hace reaccionar cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico de la fórmula (II)

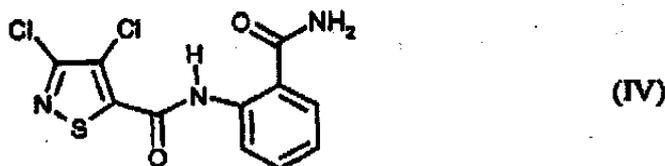


con amida del ácido antranílico de la fórmula (III)



25 dado el caso en presencia de un aceptor de ácido y

b) entonces se hace reaccionar la N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida formada de la fórmula (IV)



con un agente de deshidratación,

en el que al menos el producto obtenido en el paso b) del procedimiento se procesa en presencia de un alcohol y se aísla.

5 Sin pretender encontrar en la presente memoria una explicación única y definitiva del modo de formación de la N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula (V), no obstante, parece ser posible que este componente secundario no se forma hasta en el procesamiento acuoso de la mezcla de reacción a partir de una etapa previa correspondiente (véase para ello también J.Liebscher y A.Rumler, J.prakt. Chem. 326 (1984) 311-319). Ha demostrado ser ventajoso mezclar la 3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida en bruto antes del tratamiento acuoso con un alcohol y de esta manera convertir la etapa previa para formar N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida en un producto soluble en alcohol.

10 Para esta forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se consideran alcoholes fundamentalmente monohidroxílicos, así como también dioles. Por motivos de disponibilidad y de precio se emplearán preferentemente alcoholes monohidroxílicos C₁ a C₆. Particularmente preferentes son metanol y etanol.

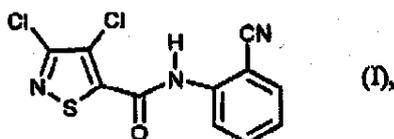
15 La realización de este modo de procesamiento con un alcohol puede llevarse a cabo de manera diferente. Así por ejemplo es posible filtrar la mezcla de reacción y lavar el sólido obtenido primeramente con un alcohol y después con agua. Sin embargo, también es posible añadir el alcohol a la mezcla de reacción una vez realizada la reacción, a continuación mezclarlo con agua y después separarlo por filtración con succión.

20 Dado que fundamentalmente en condiciones ácidas de la mezcla de reacción también son posibles reacciones secundarias del producto no deseadas con un alcohol, así p.ej. una reacción de Pinner (véase, por ejemplo: R.Roger y D.G. Neilson, Chem.Rev.61 (1961) 179-211) la realización del método de procesamiento se realiza según el procedimiento conforme a la invención según la segunda forma de realización a de 10 a 30°C, preferentemente a de 0 a 20°C.

Por el mismo motivo la realización del método de procesamiento se realiza según el procedimiento conforme a la invención dentro de un breve periodo de tiempo. Habitualmente la mezcla de reacción se lleva al contacto con el alcohol durante de 10 minutos a 4 horas, preferentemente es un tiempo de 30 minutos a 2 horas.

25 Conforme a la invención se averiguó adicionalmente que se obtiene 3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida con rendimientos muy buenos y pureza claramente mejorada cuando en el procedimiento se emplea acetato de metilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como diluyente y en el tratamiento y aislamiento del producto se emplea un alcohol,

30 Por consiguiente la presente invención en una segunda forma de realización se refiere a un procedimiento para la preparación de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula (I)



en el que

a) se hace reaccionar cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico de la fórmula (II)

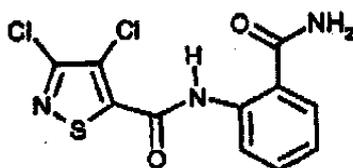


35 con amida del ácido antranílico de la fórmula (III)



dado el caso en presencia de un aceptor de ácido y

b) entonces se hace reaccionar la N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida formada de la fórmula (IV)



(IV)

llevándose a cabo al menos el paso b) del procedimiento en presencia de acetato de metilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como diluyente y el producto obtenido en la etapa de procedimiento b) se procesa en presencia de un alcohol y se aísla.

- 5 El procedimiento de acuerdo con la invención (en lo sucesivo referido en cada caso a ambas formas de realización) puede llevarse a cabo como reacción en cadena, es decir, los pasos a) y b) de procedimiento se llevan a cabo directamente de manera consecutiva sin aislamiento del producto intermedio (IV). En este modo de procedimiento que es especialmente preferente, el diluyente previsto de acuerdo con la invención se emplea a partir de acetato de metilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos también ya en la realización del paso a) del procedimiento.
- 10 El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo también como procedimiento de dos etapas es decir que el producto intermedio (IV) según el paso a) del procedimiento se aísla en primer lugar y después se lleva a cabo el paso b) del procedimiento. En este modo de procedimiento se lleva a cabo al menos el paso b) de procedimiento en presencia del diluyente previsto conforme a la invención a partir de acetato de metilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. Alternativamente en este modo de procedimiento de dos etapas también es posible el uso de los diluyentes
- 15 previstos conforme a la invención en los dos pasos a) y b) del procedimiento.

Se prefiere particularmente el uso de acetato de metilo como diluyente.

El paso a) del procedimiento del procedimiento conforme a la invención se lleva a cabo dado el caso en presencia de un aceptor de ácido.

- 20 Si se utiliza un aceptor de ácido en el paso a) del procedimiento se consideran preferentemente aminas terciarias. A modo de ejemplo son de mencionar trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetil-bencilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloudodeceno (DBU).

- 25 Si se utiliza un aceptor de ácido en la realización del procedimiento conforme a la invención, la cantidad de aceptor de ácido asciende en general a 0,5 a 1,5 mol por mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico. Además de esto en la realización de la primera etapa del procedimiento conforme a la invención se utiliza por 1 mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico de la fórmula (III) en general entre 1 y 5 mol de amida del ácido antranílico de la fórmula (III).

- 30 Las temperaturas en la realización del procedimiento conforme a la invención pueden variar dentro de un amplio intervalo. Las temperaturas en la realización del procedimiento conforme a la invención se encuentran en general en el intervalo entre -20 y 160°C. Preferentemente se trabaja entre -10 y 40°C, con especial preferencia entre 0 y 25°C, con muy especial preferencia a temperatura ambiente.

- 35 Se prefiere que ambas etapas del procedimiento a) y b) del procedimiento conforme a la invención se lleven a cabo a la misma temperatura. Sin embargo, como alternativa también es posible llevar a cabo los dos pasos del procedimiento a) y b) del procedimiento conforme a la invención a distintas temperaturas. A este respecto el paso a) del procedimiento puede llevarse a cabo a una temperatura de -20 a 160°C. El paso b) del procedimiento se lleva a cabo entonces preferentemente a una temperatura de -10 a 30°C.

El paso b) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de un agente de deshidratación.

- 40 Como agente de deshidratación se consideran preferentemente reactivos que estén seleccionados del grupo constituido por mezclas de dialquilformamida, en especial dimetilformamida y dibutilformamida, con cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, fosgeno y/o clorometileno-cloruro de dimetilamonio. Es muy especialmente preferido el uso de una mezcla de dimetilformamida o dibutilformamida y cloruro de tionilo o fosgeno como agente de deshidratación.

Las cantidades de fosgeno o cloruro de tionilo utilizadas en la realización del procedimiento conforme a la invención se encuentran en general entre 1 y 6 mol por 1 mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico. Preferentemente se utiliza entre 2 y 4 mol por 1 mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico.

- 45 Las cantidades de dialquilformamida utilizadas en la realización del procedimiento conforme a la invención se encuentran entre 1 y 4 mol por 1 mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico. Preferentemente se utiliza entre 2 y 3 mol por 1 mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico.

- Además de esto, en el procedimiento conforme a la invención la reacción según la primera y/o segunda etapa del procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un diluyente adicional. Como diluyentes adicionales pueden utilizarse en la realización del procedimiento conforme a la invención todos los disolventes orgánicos apróticos habituales. Pueden utilizarse preferentemente hidrocarburos aromáticos dado el caso, halogenados como tolueno o clorobenceno, además hidrocarburos clorados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano, y además amidas como dialquilformamida y dialquilacetamida. Como dialquilformamida pueden utilizarse por ejemplo dimetilformamida, dietilformamida, dipropilformamida, dibutilformamida o N-formil-morfolina. Son preferidas dimetilformamida y dibutilformamida, con especial preferencia dimetilformamida. Como dialquilacetamida se utiliza preferentemente dimetilacetamida.
- En la realización del procedimiento conforme a la invención se trabaja tanto en la reacción en la primera etapa como también en la segunda etapa en general a presión atmosférica. Sin embargo también es posible trabajar a presión elevada.
- Los tiempos de reacción en la realización del procedimiento conforme a la invención se encuentran en general entre 1 y 24 horas y dependen fundamentalmente de la temperatura de reacción así como de la elección y de la cantidad de aceptor de ácido y agente de deshidratación respectivamente usado. Los tiempos de reacción preferidos se encuentran entre 2 y 8 horas.
- El procedimiento conforme a la invención se caracteriza por una serie de ventajas. Permite la preparación de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida con muy buen rendimiento y muy alta pureza. El procedimiento conforme a la invención puede trasladarse sin problemas a escala industrial.
- La presente invención se explica más detalladamente con ayuda de los ejemplos descritos a continuación, que sin embargo no limitan la presente invención. Los datos de rendimiento se entienden en este contexto como rendimiento total a través de las dos etapas del procedimiento.

Ejemplos de realización y comparativos

Ejemplo 1

- Se dispusieron en 1280 ml de acetato de metilo 119,8 g [0,88 mol] de amida del ácido antranílico, 89,1 g [0,88 mol] de trietilamina y 175,4 g [2,4 mol] de N,N-dimetilformamida (DMF). A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 163,7 g [0,756 mol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 320 ml de acetato de metilo. Se agitó 1 hora a 10-20°C y se añadieron entonces gota a gota a la misma temperatura 380,7 g [3,2 mol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 30 minutos. Después de 2 horas a 20°C se filtró la mezcla de reacción y el sólido se lavó en la placa filtrante sucesivamente con 200 ml de acetato de metilo, dos veces con sendos 200 ml de metanol, tres veces con sendos 400 ml de agua y todavía con 200 ml de metanol. Tras secado se obtuvieron 198,8 g de un sólido beis con la siguiente composición:

- 97,4% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (85,9% del teórico)
 0,43% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 0,42% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 2

- Se dispusieron en 80 ml de acetato de metilo 7,49 g [55 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 11 g [150 mmol] de DMF. A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 10,2 g [47,2 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 20 ml de acetato de metilo. Se agitó 1 hora a 10-20°C y se añadieron después gota a gota a la misma temperatura 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 15 minutos. Después de 2 horas a 20°C se añadieron a la mezcla de reacción con enfriamiento 50 ml de metanol, se agitó durante 30 minutos, se separó el sólido por filtración con succión y se lavó en la placa filtrante sucesivamente dos veces con sendos 20 ml de agua y una vez con 20 ml de metanol. Tras secado se obtuvieron 12,34 g de un sólido beis con la siguiente composición:

- 97,5% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (85,5% del teórico)
 0,46% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 0,37% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 3

- Se dispusieron en 320 ml de acetato de metilo 29,95 g [220 mmol] de amida del ácido antranílico, 22,26 g [220 mmol] de trietilamina y 43,86 g [600 mmol] de DMF. A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 43,3 g [200 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 80 ml de acetato de metilo. Se agitó 1 hora a 10-20°C y se añadieron entonces gota a gota a la misma temperatura 95,2 g [800 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 2 horas. A

continuación se agitó todavía durante 30 minutos a 20°C y se añadieron entonces a la mezcla de reacción con enfriamiento 200 ml de metanol. Después de 30 minutos de agitación se mezcló con enfriamiento con 200 ml de agua y se agitó la mezcla durante otras 2 horas. Entonces se separó el sólido por filtración con succión y se lavó en la placa filtrante sucesivamente con 50 ml de agua y dos veces con 50 ml de metanol. Tras secado se obtuvieron 54,8 g de un sólido beis con la siguiente composición:

5

96,75% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (88,9% del teórico)
0,45% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
0,44% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 4

10 Se dispusieron en 320 ml de acetato de metilo 29,95 g [220 mmol] de amida del ácido antranílico, 22,26 g [220 mmol] de trietilamina y 43,86 g [600 mmol] de DMF. A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 43,3 g [200 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 80 ml de acetato de metilo. Se agitó 1 hora a 10-20°C y se añadieron a
15 continuación gota a gota a la misma temperatura 95,2 g [800 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 2 horas. Después de esto se agitó todavía durante 2 horas minutos a 20°C y se añadieron entonces a la mezcla de reacción con enfriamiento 200 ml de metanol. Después de 30 minutos de agitación se mezcló con enfriamiento con 200 ml de agua y se agitó la mezcla durante otras 2 horas. Se separó el sólido por filtración con succión y se lavó en la placa filtrante sucesivamente con 50 ml de agua y dos veces con 50 ml de metanol. Tras secado se obtuvieron 54,4 g de un sólido beis con la siguiente composición:

20 96,6% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (88,1% del teórico)
0,54% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
0,35% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 5

25 Se dispusieron en 80 ml de acetato de metilo 7,49 g [55 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 11 g [150 mmol] de DMF. A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 10,83 g [50 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 20 ml de acetato de metilo. Se agitó 1 hora a 10-20°C y se añadieron entonces gota a gota a la misma temperatura 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 15 minutos. Después de 4 horas a 20°C la mezcla de reacción se mezcló con enfriamiento a 0-5°C con 200 ml de agua, se agitó durante 15 minutos, se separó el sólido por filtración con succión y se lavó en la placa filtrante dos veces con sendos 20 ml de de isopropanol. Tras secado se obtuvieron 13,39 g de un sólido beis con la siguiente composición:

30 98,1% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (88,1% del teórico)
0,2% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
0,4% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 6

35 Se dispusieron en 80 ml de acetato de metilo 7,49 g [55 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 7,31 g [100 mmol] de DMF. A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 10,83 g [50 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 20 ml de acetato de metilo. Se agitó 1 hora a 10-20°C y se añadieron después gota a gota a la misma temperatura 11,9 g [100 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 15 minutos. Después de 4 horas a 20°C la mezcla de reacción se mezcló con enfriamiento con 100 ml de agua, se agitó durante 15 minutos, se separó el sólido por filtración con succión y se lavó en la placa filtrante con 50 ml de agua y dos veces con sendos 20 ml de isopropanol. Tras secado se obtuvieron 13,35 g de un sólido beis con la siguiente composición:

40

98,1% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (87,9% del teórico)
0,4% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
< 0,05% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 7

45 Se dispusieron en 8 ml de acetato de etilo 0,749 g [5,5 mmol] de amida del ácido antranílico, 0,557 g [5,5 mmol] de trietilamina y 1,1 g [15 mmol] de DMF. A 0°C se añadió gota a gota una solución de 1,08 g [5 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 2 ml de acetato de etilo. Se agitó 1 hora a 0°C y se añadieron después gota a gota a la misma temperatura 2,38 g [20 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 15 minutos. Después de 2 horas a 0°C y 2 horas a 20°C la mezcla de reacción se mezcló con enfriamiento a 0°C con 10 ml de agua, se agitó durante 15 minutos,
50 se separó el sólido por filtración con succión y se lavó en la placa filtrante con 20 ml de agua. Tras secado se obtuvieron 1,34 g de un sólido beis con la siguiente composición:

97,2% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (87,2% del teórico)

0,2% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 0,4% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 8

5 Se procedió como se ha descrito en el Ejemplo 4, con la diferencia de que como diluyente se utilizó acetato de etilo. Se obtuvieron 50,9 g de un sólido beis con la siguiente composición:

97,0% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (82,8% del teórico)
 0,30% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 0,51% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo 9

10 Se dispusieron en 80 ml de acetato de metilo 7,49 g [55 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 11 g [150 mmol] de DMF. A 10-20°C se añadió gota a gota una solución de 10,22 g [47,2 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 20 ml de acetato de etilo. Se agitó 1 hora a 20°C y se añadieron después gota a gota a 10-20°C 23,8 g [200 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 15 minutos. Se agitó durante 16 horas a 20°C. Después de esto el sólido se aisló por filtración y se dividió en dos mitades. La 1ª mitad del sólido se lavó en el filtro
 15 dos veces con sendos 10 ml de etanol, luego tres veces con sendos 15 ml de agua y todavía una vez con 10 ml de metanol. Tras secado se obtuvieron 4,8 g de un sólido beis con la siguiente composición:

97,2% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida
 0,34% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 0,31% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

20 La 2ª mitad del sólido se trató correspondientemente con n-butanol. Resultaron 4 g de un sólido con la siguiente composición:

97,4% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida
 0,35% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 0,36% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

25 Ejemplo comparativo 1

Se procedió como se ha descrito en el Ejemplo 5, con la diferencia de que en lugar de acetato de metilo se utilizó acetato de isopropilo. Se obtuvieron 15 g de un sólido beis con la siguiente composición:

81,5% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (82% del teórico)
 0,3% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 30 13,2% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo comparativo 2

Se procedió como se ha descrito en el Ejemplo 5, con la diferencia de que la reacción se llevó a cabo en propionato de etilo.

Se obtuvieron 14,5 g de un sólido beis con la siguiente composición:

35 83,5% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (81,2% del teórico)
 0,3% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
 13,4% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo comparativo 3

40 Se procedió como se ha descrito en el Ejemplo 4, con la diferencia de que la reacción se llevó a cabo en formiato de metilo.

Se obtuvieron 7,6 g de un sólido beis con la siguiente composición por RMN:

98% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (50% del teórico)
 2% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo comparativo 4

45 Se dispusieron en 30 g de DMF 7,49 g [50 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina. A 0-5°C se añadió gota a gota una solución de 10,83 g [50 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 25 g de

DMF. Se agitó 1 hora a 0-5°C y se añadieron entonces gota a gota a la misma temperatura 8,63 g [72,5 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 15 minutos. Después de 4 horas a 0-5°C la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de agua y se agitó durante otras 4 horas. Entonces se separó el sólido por filtración con succión, se lavó una vez con 20 ml de agua y dos veces con sendos 20 ml de isopropanol y se secó.

5 Se obtuvieron 14,05 g de un sólido beis con la siguiente composición:

- 96,2% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (90,7% del teórico)
- 0,5% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
- 2,1% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo comparativo 5

10 Se dispusieron en 80 ml de clorobenceno 7,49 g [50 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 14,62 g [200 mmol] de DMF. A 20°C se añadió gota a gota una solución de 10,83 g [50 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 20 ml de clorobenceno. Se agitó 1 hora a 20°C, se enfrió entonces la mezcla de reacción a 0°C y se añadieron gota a gota a la misma temperatura 23,79 g [200 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 20 minutos. Después de 6 horas a 0-5°C la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de agua y se agitó durante 15 minutos. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces con sendos 20 ml de isopropanol y se secó.

Se obtuvieron 14,45 g de un sólido beis con la siguiente composición por RMN:

- 48% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (46% del teórico)
- 52% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
- 20 <0,5% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo comparativo 6

25 Se dispusieron en 80 ml de clorobenceno 7,49 g [50 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 14,62 g [200 mmol] de DMF. A 20°C se añadió gota a gota una solución de 10,83 g [50 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 20 ml de clorobenceno. Se agitó 1 hora a 20°C, se enfrió entonces la mezcla de reacción a 10°C y se añadieron gota a gota a la misma temperatura 23,79 g [200 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 20 minutos. Después de 6 horas a 10°C la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de agua y se agitó durante 15 minutos. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces con sendos 20 ml de isopropanol y se secó.

Se obtuvieron 13,56 g de un sólido beis con la siguiente composición por RMN:

- 30 92% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (84% del teórico)
- 2% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
- 6% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

Ejemplo comparativo 7

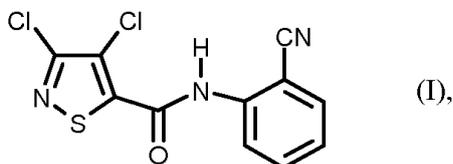
35 Se dispusieron en 40 ml de butironitrilo 7,49 g [50 mmol] de amida del ácido antranílico, 5,57 g [55 mmol] de trietilamina y 11 g [150 mmol] de DMF. A 0-5°C se añadió gota a gota una solución de 10,83 g [50 mmol] de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico en 10 ml de butironitrilo. Se agitó 1 hora a 0-5°C y se añadieron gota a gota a la misma temperatura 23,79 g [200 mmol] de cloruro de tionilo en el transcurso de 20 minutos. Después de 5 horas a 0-5°C y 1 hora a 20°C la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de agua y se agitó durante 15 minutos. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces con sendos 20 ml de isopropanol y se secó.

40 Se obtuvieron 12,25 g de un sólido beis con la siguiente composición por RMN:

- 96% de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida (79% del teórico)
- 1% de N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida
- 0,4% de N-[2-(N'-formil-aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida

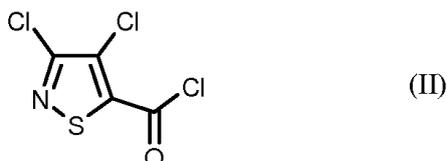
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 3,4-dicloro-N-(2-ciano-fenil)-5-isotiazolcarboxamida de la fórmula (I)

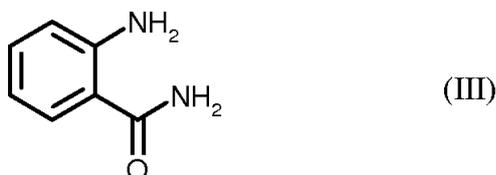


en el que

5 a) se hace reaccionar cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico de la fórmula (II)

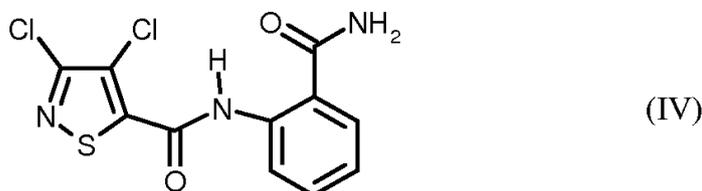


con amida del ácido antranílico de la fórmula (III)



dado el caso en presencia de un aceptor de ácido y

10 b) entonces se hace reaccionar la N-[2-(aminocarbonil)-fenil]-3,4-dicloro-5-isotiazolcarboxamida formada de la fórmula (IV)



con un agente de deshidratación,

15 **caracterizado porque** el producto obtenido en el paso b) del procedimiento se procesa en presencia de un alcohol y se aísla.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, **caracterizado porque** al menos el paso b) del procedimiento se lleva cabo en presencia de acetato de metilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos usado como diluyente.

20 3. Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el procedimiento se lleva a cabo sin aislamiento del producto intermedio (IV) y el acetato de metilo, el acetato de etilo o la mezcla de los mismos usado como diluyente se emplea en ambas etapas de procedimiento.

4. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el procesamiento y el aislamiento se llevan a cabo en presencia del alcohol a una temperatura de entre -10 y 30 °C y/o en un periodo de tiempo de 10 minutos a 2 horas.

25 5. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el procesamiento y el aislamiento se llevan a cabo con un alcohol C₁ a C₆.

6. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** en la realización de la segunda etapa de procedimiento se usa como agente de deshidratación un reactivo seleccionado del grupo constituido por mezclas de dialquilformamida con cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, fosgeno y/o clorometileno-cloruro de dimetilamonio.

7. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la reacción según las etapas a) y b) del procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de -20 a 60 °C.

5 8. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** las cantidades de fosgeno o cloruro de tionilo usadas en el paso b) del procedimiento se encuentran entre 1 y 6 moles por mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico.

9. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** las cantidades de dialquilformamida usadas en el paso b) del procedimiento se encuentran entre 2 y 4 moles por 1 mol de cloruro del ácido 3,4-dicloroisotiazol-5-carboxílico.