(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 693 320**

(51) Int. CI.:

***C07D 413/04*** (2006.01)
***C07D 213/62*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015 PCT/JP2015/066126**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15198817**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015 E 15729944 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3160962**

(54) Título: **Método para la producción compuestos heterocíclicos condensados**

(30) Prioridad:

**26.06.2014 JP 2014131037**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**11.12.2018**

(73) Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (100.0%)**
**27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku**
**Tokyo 104-8260, JP**

(72) Inventor/es:

**MIYAMOTO, TAKASHI y**
**SASAYAMA, DAISUKE**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

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

Método para la producción compuestos heterocíclicos condensados

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto heterocíclico condensado.

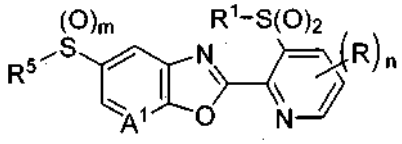
**Técnica anterior**

Se ha indicado que los compuestos heterocíclicos condensados que incluyen 2- (3-etilsulfanilpiridin-2-il) -5-trifluorometilbenzoxazol tienen una excelente eficacia de control contra las plagas y el proceso de producción 2 menciona un método de síntesis en el que se sintetiza un compuesto amida mediante la reacción de un compuesto aminofenol con un compuesto de cloruro piridincarboxílico y luego el compuesto de amida se somete a cierre de anillo en el documento WO 2013/018928.

También se ha indicado que el isonicotinato de potasio reacciona con cloruro de oxalilo para producir cloruro de isonicotinoílo en el Journal of Medicinal Chemistry, 29, 860-862 (1986).

Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un método para producir un compuesto representado por la fórmula (4):



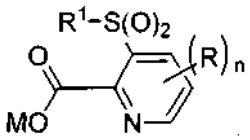
(4)

en la que

$R^1$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado,
Cada R representa independientemente un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, o un átomo de halógeno,
$R^5$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado,
$A^1$ representa un átomo de nitrógeno o = CH-,
m representa 1 o 2, y
n representa 0, 1, 2 o 3.

La presente invención es normalmente como sigue.

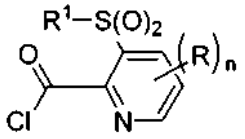
[1] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (4), que comprende una etapa A de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):



(2)

en la que

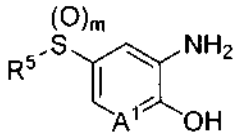
$R^1$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado,
Cada R representa independientemente un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, o un átomo de halógeno, n representa 0, 1, 2 o 3, y M representa sodio, potasio o litio, con cloruro de tionilo para obtener un compuesto representado por la fórmula (1):



(1)

en la que $R^1$, R y n tienen los mismos significados que se ha definido anteriormente (en lo sucesivo, la etapa A);

una etapa B de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1) con un compuesto representado por la fórmula (5):

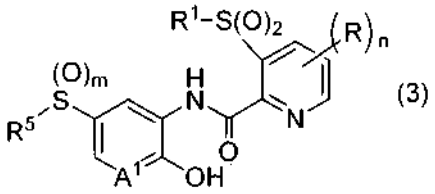


(5)

en la que

$A^1$ representa un átomo de nitrógeno o = CH-,

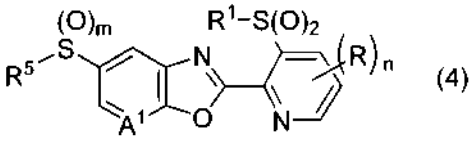
$R^5$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, y m representa 1 o 2, para producir un compuesto representado por la fórmula (3):



(3)

en la que $R^1$, R, $R^5$, $A^1$, m, y n tienen los mismos significados definidos anteriormente (en lo sucesivo, la etapa B); y

una etapa C de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (3) o una sal ácida del mismo en presencia de un ácido a 100 ºC-180 ºC para obtener el compuesto representado por la fórmula (4):



(4)

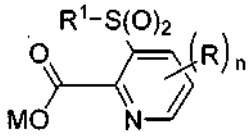
en la que $R^1$, R, $R^5$, $A^1$, m y n tienen los mismos significados definidos anteriormente (en lo sucesivo, la etapa C).

[2] El método de producción de acuerdo con [1], en el que el ácido en la etapa C es un compuesto de ácido sulfónico.

[3] El método de producción de acuerdo con [1], en el que el ácido en la etapa C es ácido p-toluensulfónico.

[4] El método de producción de acuerdo con [1], en el que el ácido en la etapa C es ácido metanosulfónico.

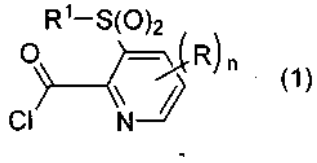
[5] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (3) o una sal ácida del mismo, que comprende la etapa A de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):



(2)

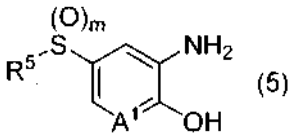
en la que

$R^1$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado,
Cada R representa independientemente un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, o un átomo de halógeno, n representa 0, 1, 2 o 3, y M representa sodio, potasio o litio, con cloruro de tionilo para obtener un compuesto representado por la fórmula (1):



(1)

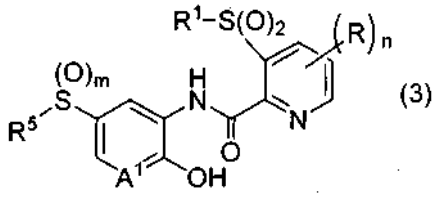
en la que $R^1$, R y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y la etapa B de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1) con un compuesto representado por la fórmula (5):



(5)

en la que

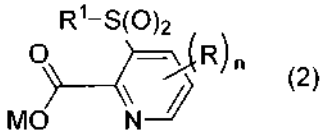
$A^1$ representa un átomo de nitrógeno o = CH-,
$R^5$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, y m representa 1 o 2, para producir el compuesto representado por la fórmula (3):



(3)

en la que $R^1$, R, $R^5$, $A^1$, m y n tienen los mismos significados definidos anteriormente.

[6] El método de producción de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el disolvente usado en la etapa B contiene un disolvente éter.
[7] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1), que comprende la etapa A de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):

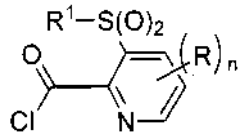


(2)

en la que

$R^1$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado,
Cada R representa independientemente un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, o un átomo de halógeno, n representa 0, 1, 2 o 3, y M

representa sodio, potasio o litio, con cloruro de tionilo para obtener el compuesto representado por la fórmula (1):




(1)

en la que $R^1$, R y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Realizaciones de la invención

Un compuesto representado por la fórmula (1), se puede producir un compuesto representado por la fórmula (3) y un compuesto representado por la fórmula (4), por ejemplo, mediante los siguientes métodos de producción.

En la presente invención, el átomo de halógeno representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la presente invención, el grupo hidrocarburo de la cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo hexilo; un grupo alquenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo y un grupo 1-hexenilo; y un grupo alquinilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo etinilo, un grupo propargilo, un grupo 1-pentinilo y un grupo 1-hexinilo.

En la presente invención, los ejemplos del grupo hidrocarburo de la cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado incluyen un grupo alquilo C1-C6 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo terc-butilo, un grupo hexilo, un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo y un grupo heptafluoropropilo;
en la que el grupo alquenilo C2-C6 tiene, opcionalmente, uno o más átomos de halógeno, tal como un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 1,1-difluoroalilo y un grupo pentafluoroalilo; y
un grupo alquinilo C2-C6, que tiene, opcionalmente, uno o más átomos de halógeno, tal como un grupo etinilo, un grupo propargilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-hexinilo y un grupo 4,4,4-trifluoro-2--butinilo.

En la presente invención, el grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono representa un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclohexilo; y un grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo 1-ciclohexenilo y un grupo 3-ciclohexenilo.

En la presente invención, ejemplos del compuesto de ácido sulfónico incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido alcanforsulfónico.

En la presente invención, ejemplos del disolvente de amida incluyen N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

En la presente invención, ejemplos del disolvente éter incluyen tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter metílico de terc-butilo y 1,4-dioxano.

(Etapa A)

Un compuesto representado por una fórmula (1) (en lo sucesivo denominado compuesto (1)) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por una fórmula (2) (en lo sucesivo denominado compuesto (2)) con un agente de cloruro de tionilo.

La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno, xileno, etilbenceno y clorobenceno; un disolvente de hidrocarburo alifático que contiene halógeno, tal como cloroformo y diclorometano; un disolvente éter, tal como tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter metílico de terc-butilo y 1,4-dioxano, un disolvente de éster, tal como acetato de etilo y acetato de butilo; un disolvente de nitrilo, tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente heterocíclico aromático, tal como piridina; un solvente compuesto que contiene azufre, tal como dimetilsulfóxido y sulfolano; un disolvente amida, tal como N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y

disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferentemente, un disolvente de hidrocarburo aromático, un disolvente de hidrocarburo alifático que contiene halógeno, un disolvente éster, un disolvente amida y mezclas de los mismos, más preferentemente, un disolvente de hidrocarburo aromático, un disolvente amida, y mezclas de los mismos, y, lo más preferentemente, N, N-dimetilformamida.

La cantidad de disolvente que se va a utilizar es, generalmente, de 0 a 100 partes en masa, y, preferentemente, de 1 a 20 partes en masa, basado en 1 parte en masa del compuesto (2).

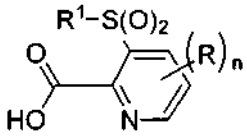
En la reacción, el cloruro de tionilo se usa, generalmente, en la proporción de 1 a 15 mol, y, preferentemente, de 1 a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto (2).

La temperatura de reacción de la reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 a 150 ºC, y, preferentemente, de 0 a 80 ºC.

El tiempo de reacción de la reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,1 a 24 horas, y, preferentemente, de 0,1 a 12 horas.

Tras completarse la reacción, el compuesto resultante se puede usar como tal para la etapa B después de eliminar el exceso de cloruro de tionilo mediante destilación, o se puede purificar mediante destilación. El compuesto (1) se puede aislar eliminando el cloruro de litio cloruro de sodio o cloruro de potasio subproducidos mediante filtración, y concentrando del filtrado.

El compuesto (2) se puede producir haciendo reaccionar un ácido 2-piridincarboxílico de fórmula:




con una base inorgánica, tal como hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), carbonato de metal alcalino (carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio) e hidrogenocarbonato de metal alcalino (hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de litio) en un disolvente, tal como un alcohol disolvente (metanol, etanol, 2-propanol y así sucesivamente).

(Etapa B)

Un compuesto representado por la fórmula (3) (en lo sucesivo denominado el compuesto (3)) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (1) con un compuesto representado por la fórmula (5) (en lo sucesivo denominado el compuesto (5)).

La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno, xileno, etilbenceno y clorobenceno; un disolvente de hidrocarburo alifático que contiene halógeno, tal como cloroformo y diclorometano; un disolvente éter, tal como tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter metílico de terc-butilo y 1,4-dioxano; un disolvente éster tal como acetato de etilo y acetato de butilo; un disolvente de nitrilo, tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente heterocíclico aromático tal como piridina; un solvente compuesto que contiene azufre, tal como dimetilsulfóxido y sulfolano; un disolvente amida, tal como N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferentemente, un disolvente que contiene un disolvente éter, y, más preferentemente, un disolvente que contiene tetrahidrofurano.

La cantidad de disolvente que e va a utilizar es, generalmente, de 1 a 100 partes en masa, y, preferentemente, de 1 a 20 partes en masa, basado en 1 parte en masa del compuesto (1).

En la reacción, opcionalmente se añade una base. Los ejemplos de la base utilizada en la reacción incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; y aminas terciarias, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeceno, piridina y 4-dimetilaminopiridina.

En la reacción, el compuesto (1) se usa generalmente en la proporción de 1 a 3 moles y la base se usa generalmente en la proporción de 1 a 10 moles, basado en 1 ml del compuesto (5). Preferentemente, el compuesto (1) se usa generalmente en la proporción de 1 a 1,5 mol y la base se usa generalmente en la proporción de 1 a 3 moles.

La temperatura de reacción de la reacción está generalmente dentro de un intervalo de -20 a 100 ºC, y, preferentemente, de 0 a 80 ºC. El tiempo de reacción de la reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,1 a 24 horas y, preferentemente, de 0,1 a 12 horas.

Tras completarse la reacción, se forma un hidrocloruro en el compuesto (3) y el hidrocloruro del compuesto (3) se puede aislar eliminando el cristal precipitado mediante filtración y, a continuación, el compuesto se puede usar como tal en la etapa C. Cuando se usa para la etapa C sin aislamiento, el compuesto se puede usar para la etapa C después de la sustitución con un disolvente que tenga un punto de ebullición de 100 ºC o más.

El compuesto (3) se puede aislar sometiéndolo a operaciones posteriores al tratamiento, tales como adición de agua a la mezcla de reacción, neutralización opcional de la mezcla con una base, tal como una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y extracción de la mezcla con un disolvente orgánico, seguido de secado y concentración de la capa orgánica. También es posible purificar adicionalmente el compuesto de aislamiento (3) mediante cromatografía, recristalización y similares. El compuesto (3) se puede extraer en forma de hidrato y se puede usar como tal para la etapa C.

El compuesto (3) se puede extraer en forma de sal mezclando con un ácido inorgánico, tal como el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, y un compuesto de ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido alcanforsulfónico, y se puede usar como tal para la etapa C.

(Etapa C)

Un compuesto representado por la fórmula (4) (en lo sucesivo denominado el compuesto (4)) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (3) o una sal ácida del mismo en presencia de un ácido a una temperatura de 100 ºC-180 ºC.

Los ejemplos del ácido usado en la reacción incluyen un ácido inorgánico, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; un compuesto de ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido alcanforsulfónico; o una resina de intercambio iónico ácida Amberlite (marca registrada). El ácido es, preferentemente, un compuesto de ácido sulfónico, y, más preferentemente, ácido paratoluensulfónico y ácido metanosulfónico.

La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno, xileno, etilbenceno, clorobenceno, cumen, mesitileno y diclorobenceno; un disolvente éter, tal como 1,4-dioxano; un disolvente éster, tal como acetato de butilo; un disolvente nitrilo, tal como propionitrilo; un disolvente heterocíclico aromático, tal como piridina; un solvente compuesto que contiene azufre, tal como dimetilsulfóxido y sulfolano; un disolvente amida, tal como N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferentemente, un disolvente de hidrocarburo aromático y, más preferentemente, xileno y clorobenceno.

La cantidad de disolvente que e va a utilizar es, generalmente, de 1 a 100 partes en masa, y, preferentemente, de 1 a 20 partes en masa, basado en 1 parte en masa del compuesto (3).

En la reacción, el ácido se usa generalmente en la proporción de 0,1 mol a 5 moles y, preferentemente, de 0,5 mol a 3 moles, basado, en 1 mol del compuesto (3).

La temperatura de reacción de la reacción está, generalmente, dentro de un intervalo de 100 a 180 ºC y, preferentemente, de 100 a 160 ºC. El tiempo de reacción de la reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,1 a 48 horas y, preferentemente, de 0,1 a 24 horas.

En la reacción, preferentemente se eliminan el agua contenida en las materias primas y el agua producida durante la reacción. Los ejemplos del método de eliminación incluyen un método en el que el agua se elimina mediante deshidratación azeotrópica utilizando un aparato Dean-Stark o similar, y un método en el que el agua se elimina mediante el uso de un agente deshidratante, tales como tamices moleculares, sulfato de sodio anhidro y sulfato de magnesio anhidro, y el método de eliminación es, preferentemente, un método en el que el agua se elimina mediante deshidratación azeotrópica.

En la reacción, se puede añadir un adsorbente, tal como carbón activado, gel de sílice y Celite (marca registrada), con el fin de eliminar un producto de descomposición.

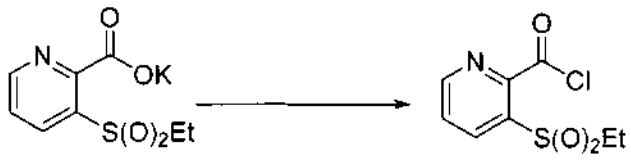
Tras completarse la reacción, el compuesto (4) se puede aislar añadiendo la mezcla de reacción a agua o una base acuosa, tal como carbonato alcalino acuoso (por ejemplo, $Na_2CO_3$, $K_2CO_3$) e hidrogenocarbonato de álcali acuoso (por ejemplo, $NaHCO_3$, $KHCO_3$), extrayendo la mezcla con un disolvente orgánico y concentrando la capa orgánica; recogiendo un sólido, que se produce añadiendo la mezcla de reacción al agua, mediante filtración; o recogiendo un sólido producido en la mezcla de reacción mediante filtración. También es posible purificar adicionalmente el

compuesto de aislamiento (4) mediante cromatografía, recristalización y similares. El compuesto (4) se puede extraer en forma de una sal mezclando con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, y un compuesto de ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido alcanforsulfónico.

**Ejemplos**

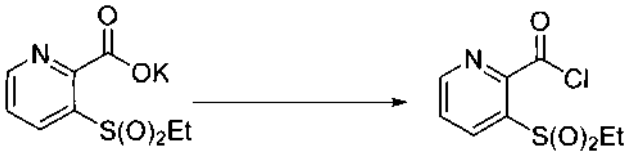
La presente invención se describirá adicionalmente a modo de ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

**Ejemplo 1**



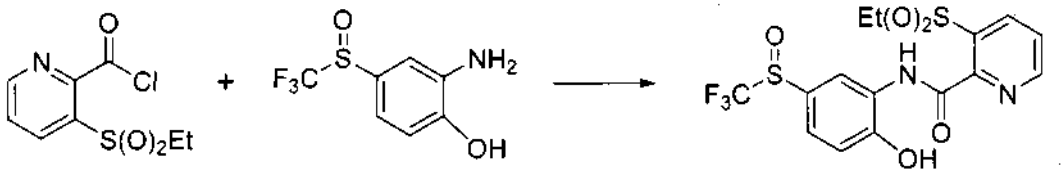
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0,50 g de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxilato de potasio, 2,50 g de xileno y 0,01 g de N,N-dimetilformamida y se calentaron a 60 ºC, y, a continuación, se añadieron, gota a gota, 0,35 g de cloruro de tionilo durante 5 horas, seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. A la solución de reacción, se añadió isobutilamina y la determinación cuantitativa se llevó a cabo mediante un método de referencia interno (sustancia de referencia interna; bifenilo) utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico con un rendimiento del 95,1 %.

**Ejemplo 2**



En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 25,00 g de xileno, 0,07 g de N, N-dimetilformamida y 4,80 g de cloruro de tionilo y se calentaron a 60 ºC, y, a continuación, se añadieron 5,00 g de 3-etilsulfonil)-2-piridincarboxilato de potasio durante 5 horas, seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. A la solución de reacción, se añadió isobutilamina y la determinación cuantitativa se llevó a cabo mediante un método de referencia interno (sustancia de referencia interna; bifenilo) utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico con un rendimiento del 96,9 %.

**Ejemplo 3**



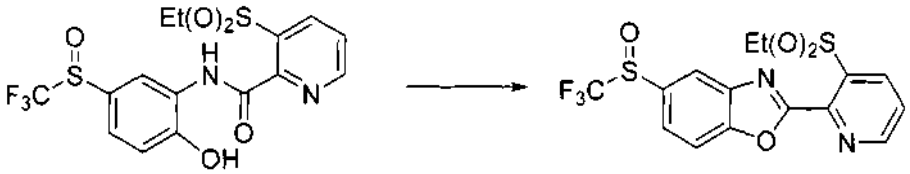
El 2-amino-4-(trifluorometilsulfinil)fenol se preparó mediante el siguiente método.

Una mezcla de 5,0 g de 2-nitro-4-(trifluorometilsulfinil)fenol, 0,50 g de paladio-carbono (Pd al 5 %) y 65 ml de etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 35 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se filtró a través de Celite (marca registrada) y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con cloroformo para obtener 3,87 g de 2-amino-4-(trifluorometilsulfinil)fenol.

En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1,80 g de 2-amino-4- (trifluorometilsulfinil)fenol y 9,00 g de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 ºC, y, a continuación, se añadió gota a gota una mezcla de 1.95 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico y 3,90 g de xileno durante una hora, seguido de agitación a 0 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se

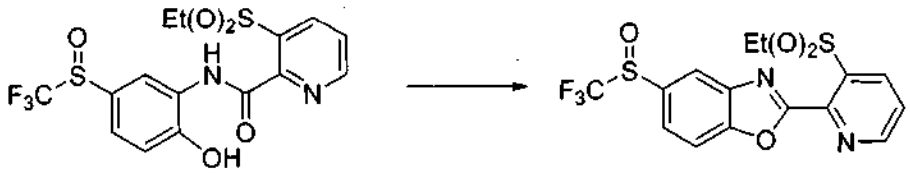
extrajo con acetato de etilo y, a continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5- (trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida con un rendimiento del 95,6 %. RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ: 11,47 (1H, s a), 10,42 (1H, s), 8,97 (1H, dd), 8,74 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 3,68 (2H, c), 1,18 (3H, t).

**Ejemplo 4**



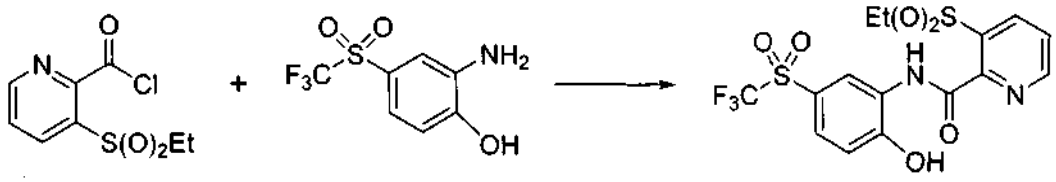
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1,00 g de 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida, Se deshidrataron 0,66 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y 5,00 g de xileno a reflujo a 155 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, se añadieron 5,00 g de heptano a la capa orgánica y se llevó a cabo una cristalización enfriada para obtener 2-(3-etilsulfonilpiridin-2-il)-5- (trifluorometilsulfinil)benzoxazol con un rendimiento del 88,2 %.
RMN $^1$H ($CDCl_3$) δ: 9,04 (1H, dd), 8,61 (1H, dd), , 8,35 (1H, d), 7, 96-7,86 (2H-, m), 7,77 (1H, dd), 4,01 (2H, c), 1,44 (3H, t).

**Ejemplo 5**



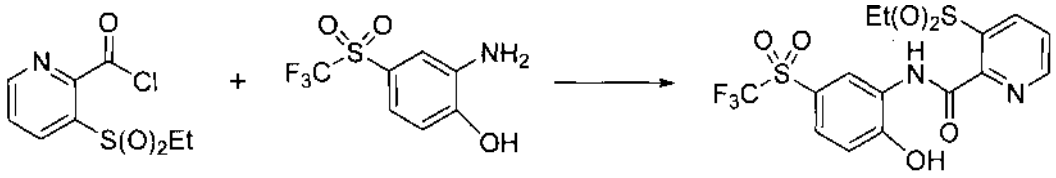
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 0,30 g de 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida, Se deshidrataron 0,20 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 1,50 g de mesitileno a reflujo a 180 ºC durante 7 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, la capa orgánica resultante se analizó mediante un método de referencia interno (sustancia de referencia interna; bifenilo) utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener 2-(3-etil sulfonilpiridin-2-il)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoxazol con un rendimiento del 81,8 %.

**Ejemplo 6**



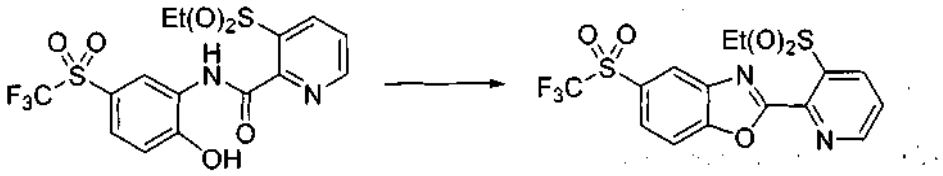
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1,80 g de 2-amino-4- (trifluorometilsulfonil)fenol y 9,00 g de tetrahidrofurano. Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una mezcla de 1,91 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico y 3,82 g de xileno durante una hora, seguido de agitación a 0 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y, a continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5- (trifluorometilsulfonil)fenil]picolinamida a un rendimiento del 96,7 %. RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ: 12,66 (1H, s a), 10,42 (1H, s), 8,97 (1H, dd), 8,85 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 3,68 (2H, c), 1,19 (3H, t).

**Ejemplo 7**



En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 10,00 g de 2-amino-4- (trifluorometilsulfinil)fenol y 50,00 g de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 ºC, y, a continuación, se añadió gota a gota una mezcla de 12,35 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico y 27,00 g de xileno durante una hora, seguido de agitación a 0°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y, a continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5- (trifluorometilsulfonil)fenil]picolinamida con un rendimiento del 93,4 %.

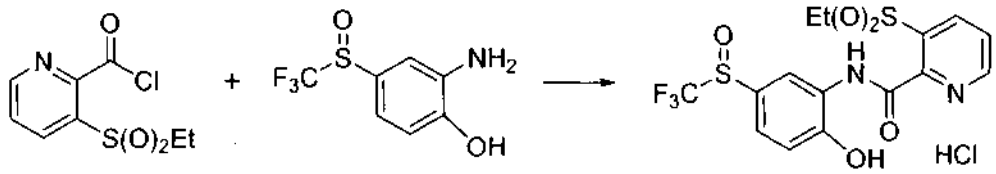
**Ejemplo 8**



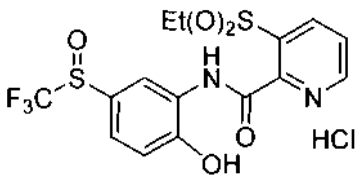
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1,00 g de 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]picolinamida, Se deshidrataron 0,62 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y 5,00 g de xileno a reflujo a 155 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, se añadieron 5,00 g de heptano a la capa orgánica y se llevó a cabo una cristalización enfriada para obtener 2-(3-etilsulfonilpiridin-2-il)-5- (trifluorometilsulfonil)benzoxazol con un rendimiento del 86,5 %.

RMN $^1$H ($CDCl_3$) δ: 9,05 (1H, dd), 8,61 (1H, dd), 8,59 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 7,8 0 (1H, dd), 3,98 (2H, c), 1,45 (3H, t).

**Ejemplo 9**

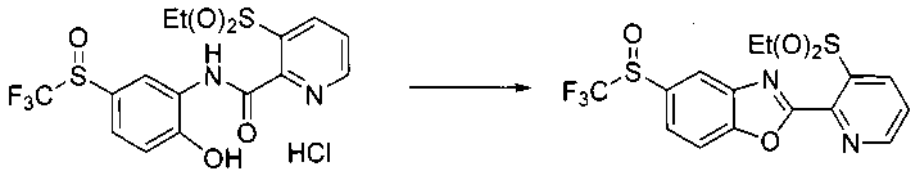


En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2,70 g de 2-amino-4-(trifluorometilsulfinil)fenol y 8,10 g de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 ºC, y, a continuación, se añadió gota a gota una mezcla de 3,64 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico y 3,64 g de tetrahidrofurano durante 4 horas, seguido de agitación a 0°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 6,21 g de clorhidrato de 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida con un rendimiento del 96,7 %.



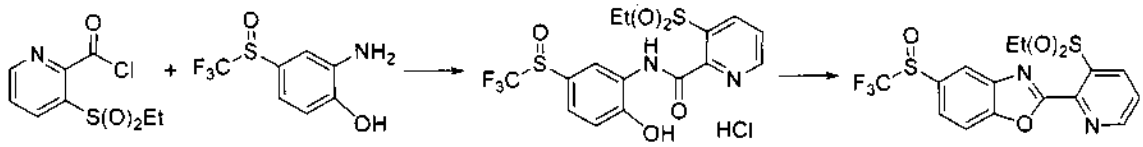
RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ: 12,56 (1H, s a), 10,40 (1H, s), 8,97 (1H, dd), 8,86 (1H, d), 8,44 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 3,68 (2H, c), 1,20 (3H, t).

**Ejemplo 10**



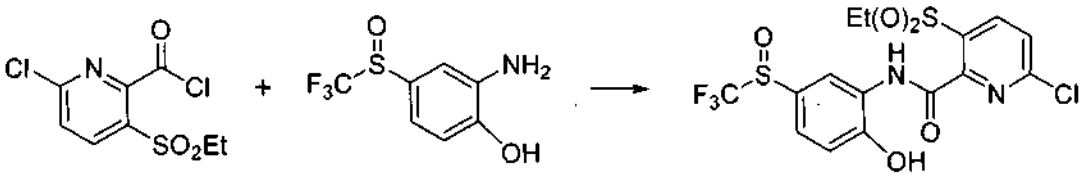
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3,00 g de clorhidrato de 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida, Se deshidrataron 1,24 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y 15,00 g de xileno a reflujo a 155 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, la determinación cuantitativa de la capa orgánica resultante se llevó a cabo mediante un método de referencia interno (sustancia de referencia interna; bifenilo) utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener 2-(3-etilsulfonilpiridin-2-il)-5- (trifluorometilsulfinil)benzoxazol con un rendimiento del 85,0 %.

**Ejemplo 11**



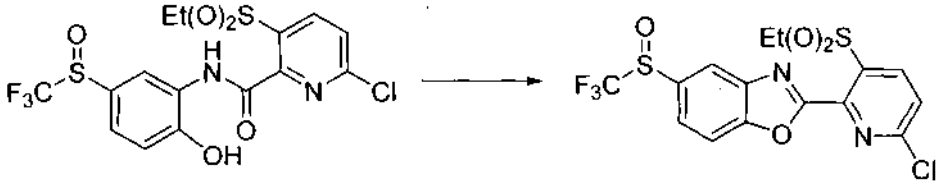
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 3,00 g de 2-amino-4- (trifluorometilsulfinil)fenol y 12,00 g de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 ºC, y, a continuación, se añadió gota a gota una mezcla de 4.11 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico y 7,00 g de xileno durante 4 horas, seguido de agitación a 0 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo resultante se añadió una mezcla de 5,06 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y xileno 16,90 g de xileno, seguido de deshidratación a reflujo a 155 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, la determinación cuantitativa de la capa orgánica resultante se llevó a cabo mediante un método de referencia interno (sustancia de referencia interna; bifenilo) utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener 2-(3-etilsulfonilpiridin-2-il)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoxazol con un rendimiento del 79,4%.

**Ejemplo 12**



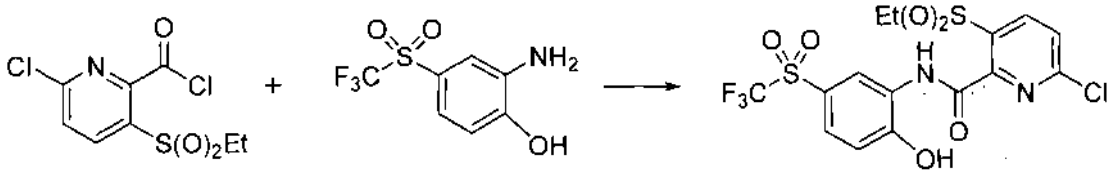
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 4,33 g de 2-amino-4- (trifluorometilsulfinil)fenol y 34,72 g de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 ºC, y, a continuación, se añadió gota a gota una mezcla de 5,30 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-6-cloro-2-piridincarboxílico y 10,60 g de xileno durante una hora, seguido de agitación a 0°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y, a continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3-etilsulfonil-N-[2-hidroxi-5- (trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida con un rendimiento del 99,2 %.
RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ: 11,55 (1H, s a), 10,45 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,38 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,26 (1H, d), 3,84 (2H, c), 1,32 (3H, t).

**Ejemplo 13**



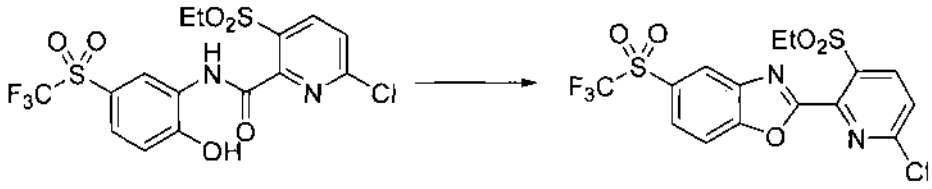
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1,00 g de 3-etilsulfonil-6-cloro-N- [2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfinil)fenil]picolinamida, 0,74 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 5,21 g de clorobenceno se deshidrató a reflujo a 140 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, la capa orgánica se concentró para obtener 0,95 g de 2-(6-cloro-3-etilsulfonilpiridin-2-il)-5- (trifluorometilsulfinil)benzoxazol.
RMN $^1$H ($CDCl_3$) δ: 8,53 (1H, d), 8,36 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 4,01 (2H, c), 1,44 (3H, t).

**Ejemplo 14**



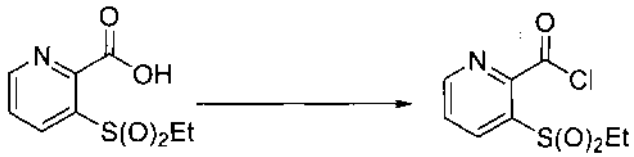
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 4,58 g de 2-amino-4- (trifluorometilsulfinil)fenol y 36,82 g de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 ºC, y, a continuación, se añadió gota a gota una mezcla de 5,30 g de cloruro de (3-etilsulfonil)-6-cloro-2-piridincarboxílico y 10,60 g de xileno durante una hora, seguido de agitación a 0°C durante 4 horas. , A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y, a continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3-etilsulfonil-6-cloro-N-[2-hidroxi-5- (trifluorometilsulfonilo)fenil]picolinamida con un rendimiento del 98,4 %.
RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ: 10,77 (1H, s a), 9,97 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,49 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,18 (1H, d), 3,80 (2H, c), 1,22 (3H, t).

**Ejemplo 15**



En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1,01 g de 3-etilsulfonil-6-cloro-N- [2-hidroxi-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]picolinamida, 0,72 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 5,32 g de clorobenceno se deshidrató a reflujo a 140 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción que se dejó enfriar a temperatura ambiente se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación, la capa orgánica se concentró para obtener 0,95 g de 2-(6-cloro-3-etilsulfonilpiridin-2-il)-5- (trifluorometilsulfonil)benzoxazol.
RMN $^1$H ($CDCl_3$) δ: 8,59 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 7,79 (1H, d), 3,98 (2H, c), 1,45 (3H, t).

**Ejemplo comparativo 1**



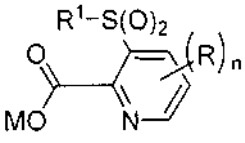
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 3,00 g de ácido (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico, 9,00 g de tolueno y 0,11 g de N,N-dimetilformamida y se calentaron a 60 ºC, y, a continuación, se añadieron, gota a gota, 2,03 g de cloruro de tionilo durante 5 horas, seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. A la solución de reacción, se añadió n-butanol y el análisis se llevó a cabo utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener cloruro de (3-etilsulfonil)-2-piridincarboxílico con un rendimiento del 65,3 %.

**Aplicabilidad industrial**

La presente invención proporciona un método para producir un compuesto representado por la fórmula (4) que tiene una excelente eficacia de control contra plagas.

**REIVINDICACIONES**

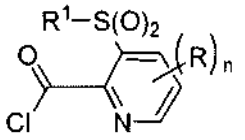
1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1), que comprende una etapa A de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):



(2)

en la que

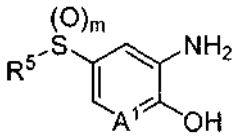
$R^1$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado,
Cada R representa independientemente un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, o un átomo de halógeno, n representa 0, 1, 2 o 3, y M representa sodio, potasio o litio, con cloruro de tionilo para obtener el compuesto representado por la fórmula (1):



(1)

en la que $R^1$, R y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

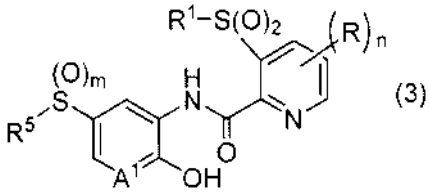
2. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (3) o una sal ácida del mismo, que comprende la etapa A como se define en la reivindicación 1; y una etapa B de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1) con un compuesto representado por la fórmula (5):



(5)

en la que

$A^1$ representa un átomo de nitrógeno o = CH-,
$R^5$ representa un grupo hidrocarburo de cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado o un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente halogenado, y m representa 1 o 2, para producir el compuesto representado por la fórmula (3):

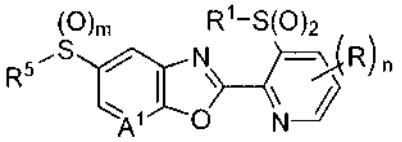


(3)

en la que $R^1$, R, $R^5$, $A^1$, m y n tienen los mismos significados definidos anteriormente.

3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente usado en la etapa B contiene un disolvente éter.

4. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (4), que comprende las etapas A y B como se han definido en las reivindicaciones 1 y 2; y
una etapa C de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (3) o una sal ácida del mismo en presencia de un ácido a de 100 ºC a 180 ºC para obtener el compuesto representado por la fórmula (4):



(4)

en la que $R^1$, R, $R^5$, $A^1$, m y n tienen los mismos significados definidos anteriormente.

5. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido en la etapa C es un compuesto de ácido sulfónico.

6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido en la etapa C es ácido p-toluenosulfónico.

7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido en la etapa C es ácido metanosulfónico.