

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 900**

51 Int. Cl.:

C07D 261/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2016 PCT/EP2016/054192**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16139164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2016 E 16706658 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3265446**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de fenilisoaxolina sustituidos**

30 Prioridad:

05.03.2015 EP 15157803

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

24.03.2020

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FUNKE, CHRISTIAN;
HEINRICH, JENS, DIETMAR;
PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 749 900 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de derivados de fenilisoxazolina sustituidos

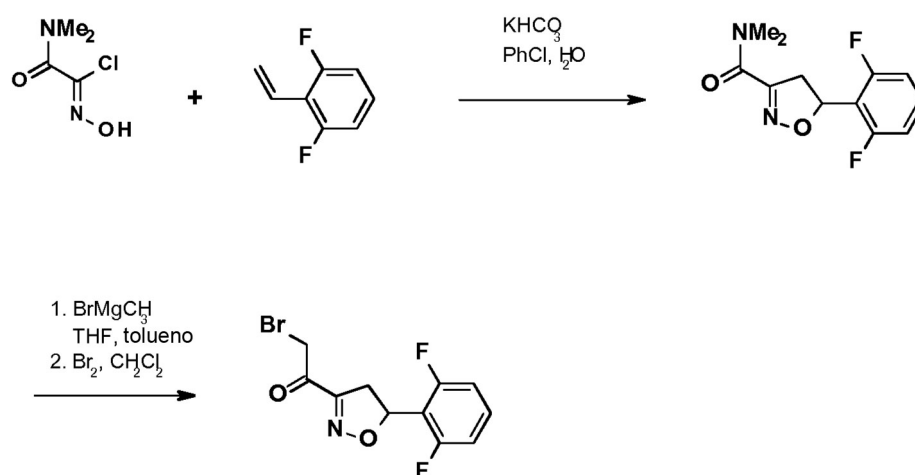
La presente invención hace referencia a un procedimiento para preparar derivados de fenilisoxazolina sustituidos.

5 Los derivados de fenilisoxazolina sustituidos son intermediarios útiles en la producción de principios agroquímicos activos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2008/013925, WO 2009/094407, WO 2010/123791, WO 2014/206896).

Existen diversos procedimientos conocidos para preparar estos derivados de fenilisoxazolina sustituidos.

El documento WO 2011/085170 describe, por ejemplo, un procedimiento para preparar estos derivados de fenilisoxazolina mediante cicloadición [3+2] con una cloroxima con un estireno y adición y halogenación de Grignard descendente (Esquema 1).

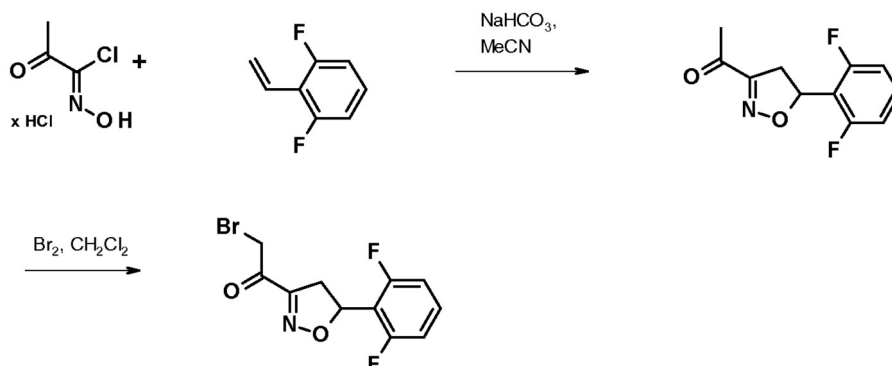
Esquema 1:



10 Una desventaja de este procedimiento es que el uso de grupos funcionales adicionales que pueden reaccionar directamente con un reactivo de Grignard es imposible.

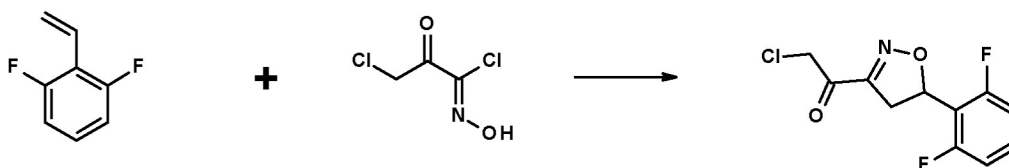
15 El documento WO 2011/085170 describe, por ejemplo, un procedimiento para preparar estos derivados de fenilisoxazolina mediante la cicloadición [3+2] con una cloroxima con un estireno y halogenación corriente abajo (Esquema 2).

Esquema 2:



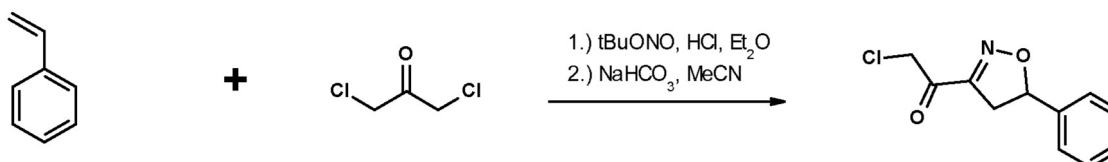
Las desventajas de este procedimiento son una preparación técnicamente compleja de la cloroxima mostrada.

El documento WO 2011/072207 describe una cicloadición [3+2] que procede a partir de un estireno con una cloroxima que contiene la halocetona requerida (Esquema 3).

Esquema 3:

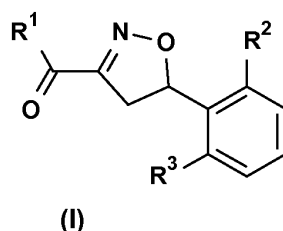
Las desventajas de este procedimiento son la preparación técnicamente difícil de la cloroxima mostrada y los grandes excesos requeridos. El documento WO 2013/098229 desvela una cicloadición [3+2] similar que procede a partir de un estireno metilsulfoniloxi sustituido y una cloroxima que contiene la halocetona requerida.

- 5 El documento WO 2008/013925 describe la reacción de dicloroacetona con nitrito de ter-butilo y la posterior cicloadición [3+2] con un estireno (Esquema 4).

Esquema 4:

Una desventaja de este procedimiento es que la dicloroacetona no se encuentra disponible a volúmenes industriales y se requiere la reacción con nitrito de terc-butilo por razones de seguridad.

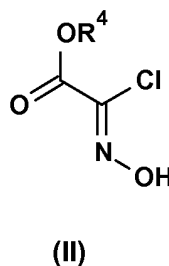
- 10 Debido a la importancia de los derivados de fenilisoxazolina sustituidos como una unidad para la síntesis de principios agroquímicos activos novedosos, el problema abordado es aquel de encontrar un procedimiento que pueda usarse a escala industrial y que no sea costoso. También es deseable obtener los derivados de fenilisoxazolina específicos con alto rendimiento y alta pureza, de manera que el compuesto diana preferentemente no tenga que someterse a ninguna purificación adicional potencialmente compleja.
- 15 Este problema se solucionó mediante un procedimiento para la preparación de derivados de fenilisoxazolina sustituidos de fórmula (I):



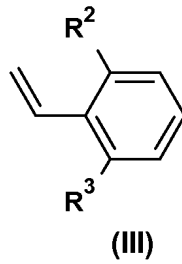
en la que

- 20 R^1 es metilo, bromometilo o clorometilo;
 R^2 es halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y
 R^3 es alquilsulfoniloxi C₁-C₄ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₄,

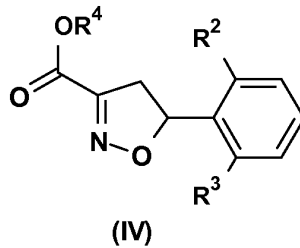
caracterizado porque, en la *etapa (i)*, una cloroxima de fórmula (II)



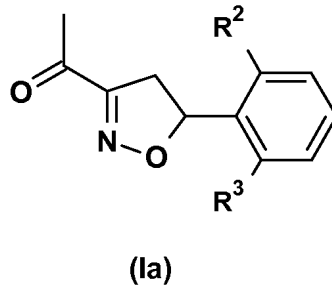
- 25 en la que R^4 es alquilo C₁-C₁₂,
se hace reaccionar con un estireno de fórmula (III)



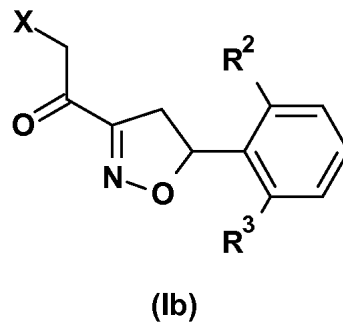
en la que R² y R³ son como se define anteriormente,
 en presencia de una base inorgánica en un disolvente aprótico orgánico para dar la fenilisoazolona correspondiente
 de fórmula (IV)



5 en la que R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente,
 y el último reacciona después, en la *etapa (ii)*, con un reactivo organometálico y una base orgánica en un disolvente
 aprótico orgánico para dar la cetona de fórmula (Ia)



10 en la que R² y R³ son como se define anteriormente,
 y después, en la *etapa (iii)*, en presencia de un agente halogenante en un disolvente, se forma la halocetona de fórmula
 (Ib)



en la que R² y R³ son como se define anteriormente y

15 X es cloro o bromo.

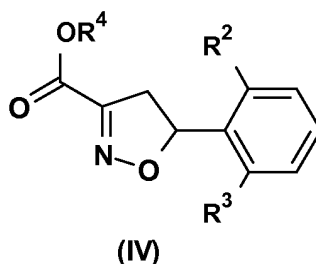
Se da preferencia a un procedimiento de acuerdo con la invención en el que las definiciones de los radicales de
 fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) son como sigue:

20 R¹ es metilo, bromometilo o clorometilo;
 R² es cloro o bromo;
 R³ es metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi;
 R⁴ es alquilo C₁-C₄ y
 X es cloro o bromo.

Se da preferencia particular a un procedimiento de acuerdo con la invención en el que las definiciones de los radicales de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (III) y (IV) son como sigue:

- 5
 R^1 es metilo o bromometilo;
 R^2 es cloro;
 R^3 es metilsulfoniloxi;
 R^4 es metilo o etilo y
X es bromo.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (IV):



10 en la que

- R^2 es halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;
 R^3 es alquilsulfoniloxi C_1-C_4 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_4 y
 R^4 es alquilo C_1-C_{12} .

15 Se da preferencia a los compuestos de fórmula (IV) en la que

- R^2 es cloro o bromo;
 R^3 es metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi y
 R^4 es alquilo C_1-C_4 .

20 Se da particular preferencia a los compuestos de fórmula (IV) en la que

- R^2 es cloro;
 R^3 es metilsulfoniloxi y
 R^4 es metilo, etilo.

Definiciones generales

25 En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se usaron términos colectivos que por lo general son representativos de los siguientes sustituyentes:

Halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo;

30 **Alquilo:** radicales de hidrocarbilo ramificados o de cadena lineal saturada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a) alquilo C_1-C_6 tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

35 **Alquilsulfonilo:** radicales de alquilsulfonilo ramificados o de cadena lineal, saturados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a) alquilsulfonilo C_1-C_6 tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo;

40 **Haloalquilo:** grupos alquilo ramificados o de cadena lineal que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (como se especificó anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden reemplazarse por átomos de halógeno como se especificó anteriormente, por ejemplo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

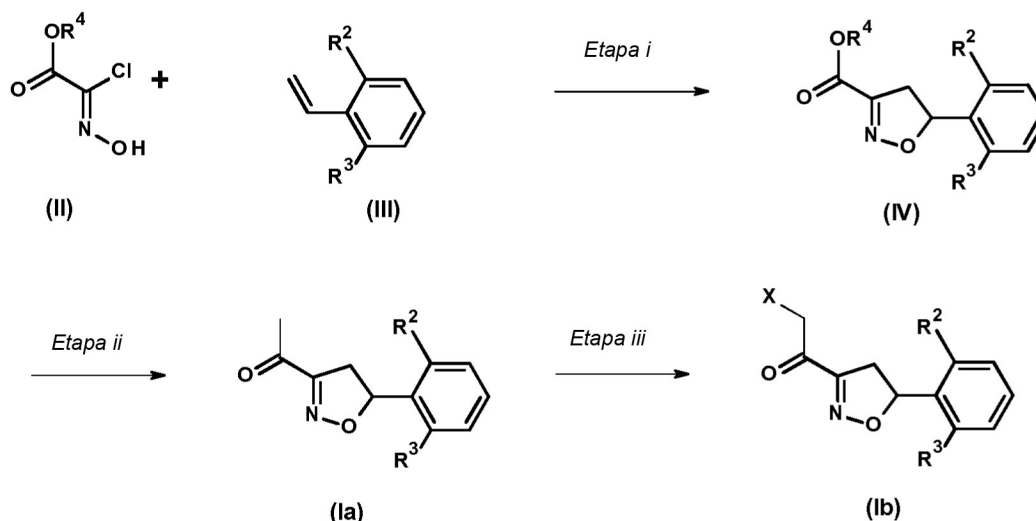
Alcoxi: radicales alcoxi ramificados o de cadena lineal saturados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por

ejemplo (pero no limitado a) metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi. Esta definición también se aplica a alcoxi como parte de un compuesto sustituyente, por ejemplo haloalcoxi, alquilalcoxi etc., a menos que se defina en otra parte.

Descripción del procedimiento

5 La reacción de acuerdo con la invención se muestra en el Esquema 5

Esquema 5:



Los derivados de fenilisoxazolina deseados de fórmula general (I) se obtienen con buenos rendimientos y en alta pureza mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención tiene la ventaja sobre el procedimiento descrito anteriormente de que los materiales de partida son preparables a escala industrial y el procedimiento es sorprendentemente compatible con grupos alquilsulfoniloxy y haloalquilsulfoniloxy de base lábil.

La solicitud en consecuencia se refiere a un procedimiento para preparar derivados de fenilisoxazolina particulares de fórmula general (II), que comprende las siguientes etapas:

Etapa (i):

15 Hacer reaccionar la cloroxima de fórmula (II) con un estireno de fórmula (III) en presencia de una base orgánica y de un disolvente aprótico orgánico para dar la isoxazolina correspondiente de fórmula (IV).

20 Los disolventes útiles para el procedimiento de acuerdo con la invención son en principio cualquier disolvente aprótico orgánico o mezclas de disolventes que son inertes en las condiciones de reacción, incluyendo cetonas, por ejemplo acetona, dietil cetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; nitrilos, por ejemplo acetonitrilo y butironitrilo; éteres, por ejemplo dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF), 2-metil-THF y 1,4-dioxano; hidrocarburos e hidrocarburos halogenados tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, mesitileno, clorobenceno, ortodichlorobenceno o nitrobenzeno; ésteres, por ejemplo metil acetato, etil acetato, n-propil acetato, isopropil acetato; n-butil acetato; isobutil acetato; sec-butil acetato; hexil acetato; ciclohexil acetato; 2-etilhexil acetato. Preferentemente, el disolvente se selecciona del grupo de los ésteres: metil acetato, etil acetato, n-propilacetato, isopropil acetato, n-butil acetato, isobutil acetato, sec-butil acetato, hexil acetato, ciclohexil acetato, 2-etilhexil acetato o mezclas de estos disolventes o de los nitrilos: acetonitrilo, butironitrilo. Más preferentemente, se usan etil acetato e isobutil acetato.

30 Las bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonatos (por ejemplo carbonato de litio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de calcio), fosfatos (por ejemplo, fosfato de potasio, fosfato de sodio y fosfato de litio) e hidróxidos (por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio). Preferentemente, se usan Na_2CO_3 y NaHCO_3 .

La temperatura en el procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse dentro de amplios límites. Una temperatura de funcionamiento habitual es de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $5\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Más preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de $10\text{ }^\circ\text{C}$ a $40\text{ }^\circ\text{C}$.

35 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo típicamente a una presión convencional. También es posible llevar a cabo la reacción a presión reducida o a presión elevada.

Las relaciones molares del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) y la base inorgánica pueden variar dentro de amplios intervalos. Por lo general, no están sujetos a ninguna restricción.

5 En la *etapa (i)*, es ventajoso cuando la relación molar del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (III) está en el intervalo de 0,9 a 3,0, preferentemente en el intervalo de 1,0 a 2,0. Más preferentemente, la relación molar está en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 1,5. Es preferible que la relación molar del compuesto de fórmula (II) a la base inorgánica esté en el intervalo de 0,1 a 1,0, más preferentemente en el intervalo de 0,2 a 1,0. Más preferentemente, la relación molar está en el intervalo de 0,25 a 1,0.

Las cloroximas de fórmula (II) se conocen a partir de la bibliografía y algunos se encuentran disponibles en volúmenes industriales (véase, por ejemplo, Tetrahedron Letters 2011, Volumen 52, Edición 43, 5656–5658).

10 Los estirenos de fórmula (III) pueden prepararse mediante procedimientos de síntesis generales; véase, por ejemplo, Organic Synthesis 1928, 8, 84; Organic Synthesis 1948, 28, 31; Organic Synthesis 1953, 33, 62; Organic Synthesis 1966, 46, 89; Organic Synthesis 2006, 83, 45.

El tiempo de reacción es corto y está en el intervalo de 0,5 a 5 horas. Un tiempo de reacción más prolongado es posible, pero no es económicamente rentable.

15 *Etapa (ii):*

Hacer reaccionar la fenilsoxazolona de fórmula (IV) con un reactivo organometálico y una base inorgánica en un disolvente aprótico orgánico para dar la cetona de fórmula (Ia).

20 En principio, los disolventes indicados para el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen cualquier disolvente aprótico orgánico o mezclas de disolventes que son inertes en las condiciones de reacción, que incluyen: éteres, por ejemplo, dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF), 2-metil-THF y 1,4-dioxano; hidrocarburos e hidrocarburos halogenados tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, mesitileno, clorobenceno u orto-diclorobenceno. Se da preferencia al uso de tetrahidrofurano (THF) o 2-metil-THF.

25 Algunos ejemplos de bases orgánicas adecuadas para el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen las siguientes: trietilamina, dietil-*iso*-propilamina, tri-*n*-butilamina, piridina, picolina, lutidina y colidina. Se da preferencia al uso de trietilamina.

Algunos reactivos organometálicos útiles para el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen: metil litio, yoduro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio y cloruro de metilmagnesio. Se da preferencia al uso de bromuro de metilmagnesio y cloruro de metilmagnesio.

30 La temperatura en el procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse dentro de amplios límites. Una temperatura de funcionamiento habitual es de -10 °C a 20 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de -5 °C a 20 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a típicamente presión convencional. Además, es posible llevar a cabo la reacción a presión reducida o a presión elevada.

35 En la *etapa (ii)* del procedimiento de acuerdo con la invención, las relaciones molares del compuesto de fórmula (IV) al reactivo organometálico y a la base orgánica puede variar dentro de amplios intervalos. Generalmente no están sujetos a ninguna restricción.

40 En la *etapa (ii)*, es preferible cuando la relación molar del reactivo organometálico al compuesto de fórmula (IV) esté en el intervalo de 1,0 a 3,0, más preferentemente en el intervalo de 1,2 a 2,5. Lo más preferentemente, la relación molar está en el intervalo de 1,5 a 2,3. Es adicionalmente preferible cuando la relación del reactivo organometálico a la base orgánica está en el intervalo de 0,8 a 1,5, más preferentemente en el intervalo de 0,9 a 1,1.

El tiempo de reacción es corto y está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas. Es posible un tiempo de reacción más prolongado, pero no es económicamente viable.

45 La transformación de los ésteres a las cetonas mediante el uso de reactivos Grignard con una base orgánica se conoce a partir de la bibliografía (véase, por ejemplo, Baraldi, Pier Giovanni y col Tetrahedron 1987, 4(1), 235-42).

Etapa (iii):

Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con un agente halogenante en un disolvente para dar la halocetona (Ib).

50 Los agentes halogenantes útiles para el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen cloro y bromo, preferentemente bromo.

Los disolventes útiles para el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen los siguientes disolventes o mezclas de disolventes: nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo y butironitrilo; éteres, por ejemplo, dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF), 2-metil-THF y 1,4 dioxano; hidrocarburos e hidrocarburos halogenados tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, mesitileno, diclorobenceno, clorobenceno, orto-diclorobenceno u nitrobenzeno; ésteres, por ejemplo, metil acetato, etil acetato, n-propil acetato, acetato de isopropilo, n-butil acetato, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de hexilo, acetato de ciclohexilo, acetato de 2-etilhexilo, ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético). Preferentemente, se usan diclorometano, ácido acético o dioxano, más preferentemente dioxano o ácido acético.

La temperatura en el procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse dentro de amplios límites. Una temperatura de funcionamiento habitual es de 0 °C a 120 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C, más preferentemente de 20 °C a 40 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo típicamente a presión convencional. También es posible llevar a cabo la reacción a presión reducida o presión elevada.

En el *etapa (iii)* del procedimiento de acuerdo con la invención, las relaciones molares del compuesto de fórmula **(Ia)** a los agentes halogenantes puede variarse dentro de amplios intervalos. Por lo general, no están sujetos a ningún tipo de restricción.

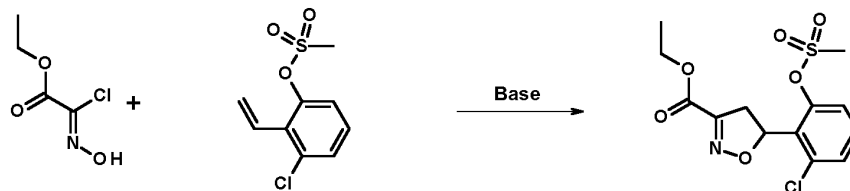
En el *etapa (iii)*, es preferible cuando la relación molar del compuesto de fórmula **(Ia)** al agente halogenante esté en el intervalo de 1,5 a 0,9; más preferentemente en el intervalo de 1,3 a 1,1. Lo más preferentemente, la relación molar está en intervalo de 1,1 a 1,0.

El tiempo de reacción es corto y está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas. Es posible un tiempo de reacción más prolongado, pero no es económicamente viable.

Ejemplos

La presente invención se elucida en detalle mediante los ejemplos que siguen, sin restringir la invención a estos ejemplos.

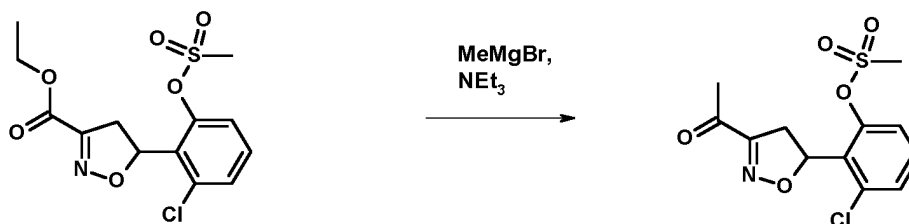
Ejemplo 1: 5-{2-cloro-6-[(metilsulfonyl)oxi]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-carboxilato de etilo



A una mezcla de 57,0 g (237 mmol) de metanosulfonato de 3-cloro-2-vinilfenilo (contenido: 96,7 %) en 50 ml de etil acetato se le añaden 54,4 g (355 mmol) de 2-cloro(hidroxiimino)acetato de etilo y 125 g (1,48 mol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se deja reposar para agitar a 20-25 °C durante una 1,5 h y después se calienta a 40 °C durante 2 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añaden 500 ml de agua y se retira la fase acuosa inferior. A la fase orgánica se le añaden 100 ml de 1 N de ácido clorhídrico acuoso y 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se libera del disolvente en un evaporador giratorio y el residuo se cristaliza a partir de hexano y terc-butil metil éter. Esto proporciona 70,6 g de 5-{2-cloro-6-[(metilsulfonyl)oxi]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-carboxilato de etilo con un contenido del 99,2 % en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 85 %).

¹H RMN (CD₃CN): 1,37 (t, 3 H); 3,35 (s, 3 H); 3,38 (dd, 1 H); 3,59 (dd, 1 H); 4,31 (q, 2 H); 6,31 (dd, 1 H); 7,45-7,49 (m, 3 H) ppm.

Ejemplo 2: metanosulfonato de 2-(3-Acetil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-clorofenilo

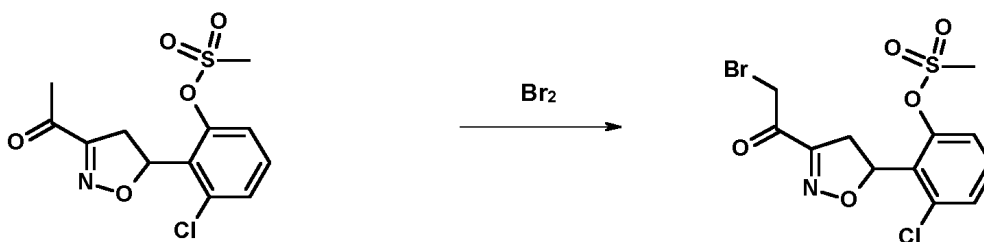


Una solución de 100g (279 mmol) de 5-{2-cloro-6-[(metilsulfonyl)oxi]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-carboxilato de etilo (contenido: 97,0 %) en 500 ml de metil-THF se enfría a -5 °C y se le añaden 62,1 g (614 mmol) de trietilamina. Posteriormente, se añaden 200 ml (641 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3,2 de proporción molar de metil-THF)

a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla se añade gradualmente a 600 ml de ácido clorhídrico en agua helada. La mezcla se extrae primero con 500 ml de acetato de etilo y después con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se liberan del disolvente en un evaporador giratorio y el residuo se cristaliza con 500 ml de heptano. Esto proporciona 87,8 g de metanosulfonato de 2-(3-Acetil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-clorofenilo con un contenido de 91,5 % en la forma de un sólido incoloro (rendimiento: 91 %).

¹H RMN [(D6)-DMSO]: 2,47 (s, 3 H); 3,20 (dd, 1 H); 3,52 (dd, 1 H); 3,53 (s, 3 H); 6,26 (dd, 1 H); 7,50-7,58 (m, 3 H) ppm.

Ejemplo 3: metanosulfonato de 2-[3-(Bromoacetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-clorofenilo



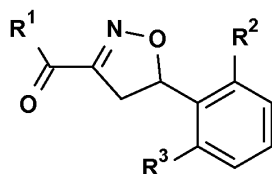
10 A una solución de 5,00 g (15,3 mmol) de metanosulfonato de 2-(3-acetil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)-3-clorofenilo (contenido: 97,3 %) en 20 ml de dioxano se le añaden gota a gota 2,2 g (13,8 mmol) de bromo a 20-25 °C. Después de 2 horas, se añaden 10 ml de agua y 2 x 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 20 ml de solución de sulfito sódico y la fase orgánica se libera del disolvente en un evaporador giratorio. Esto proporciona

15 6,34 g de metanosulfonato de 2-[3-(bromoacetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]-3-clorofenilo que tiene un contenido del 80,6 % en forma de un aceite naranja (rendimiento: 84 %). El producto es utilizable para las reacciones posteriores sin purificación adicional.

¹H RMN (CD₃CN): 3,33 (dd, 1 H); 3,35 (s, 3 H); 3,59 (dd, 1 H); 4,60 (s, 2 H); 6,33 (dd, 1 H); 7,44-7,47 (m, 3 H) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de derivados de fenilisoaxolina de fórmula (I)

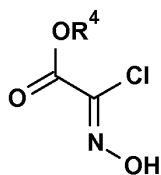


(I)

en la que

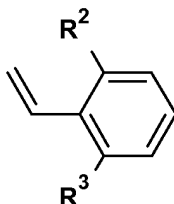
- 5 R¹ es metilo, bromometilo o clorometilo;
 R² es halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y
 R³ es alquilsulfoniloxi C₁-C₄ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₄,

caracterizado porque, en la etapa (i), una cloroxima de fórmula (II)



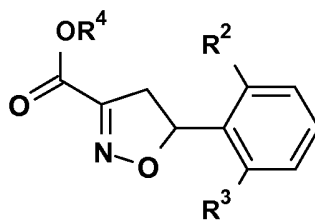
(II)

- 10 en la que R⁴ es alquilo C₁-C₁₂,
 se hace reaccionar con un estireno de fórmula (III)



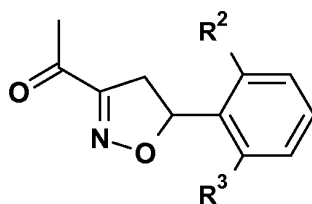
(III)

en la que R² y R³ son como se definieron anteriormente, en presencia de una base inorgánica en un disolvente aprótico orgánico para dar la fenilisoaxolina correspondiente de fórmula (IV)



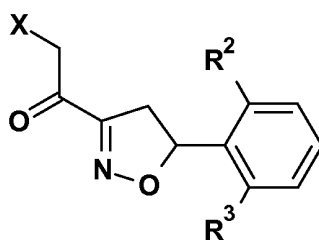
(IV)

- 15 en la que R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente,
 y la última reacciona después, en la etapa (ii), con un reactivo organometálico y una base orgánica en un disolvente aprótico orgánico para dar la cetona de fórmula (Ia)



(Ia)

en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, y después, en la *etapa (iii)*, en presencia de un agente halogenante en un disolvente, se forma la halocetona de fórmula (Ib)



(Ib)

5

en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente y

X es cloro o bromo.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

10

R^1 es metilo, bromometilo o clorometilo;
 R^2 es cloro o bromo;
 R^3 es metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi;
 R^4 es alquilo C_1-C_4 y
X es cloro o bromo.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

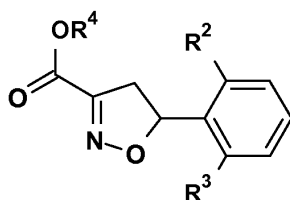
15

R^1 es metilo o bromometilo;
 R^2 es cloro;
 R^3 es metilsulfoniloxi;
 R^4 es metilo o etilo y
X es bromo.

20

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**, en la *etapa (ii)*, la trietilamina se usa como base y el bromuro de metilmagnesio o cloruro de metilmagnesio como reactivo organometálico.

5. Compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

25

en la que

R^2 es halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;
 R^3 es alquilsulfoniloxi C_1-C_4 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_4 y
 R^4 es alquilo C_1-C_4 .

6. Compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la reivindicación 5, en la que

R² es cloro;
R³ es metilsulfonilo y
R⁴ es metilo o etilo.

5