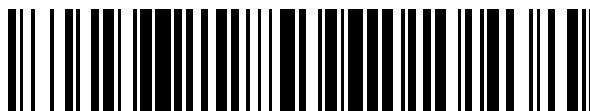


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 509**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/06** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2013 PCT/US2013/049060**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14008257**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2013 E 13813965 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2867230**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disustituidos**

30 Prioridad:

**02.07.2012 US 201261667361 P**

**12.03.2013 US 201361777210 P**

**14.03.2013 US 201361783466 P**

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

**15.09.2020**

73 Titular/es:

**MONSANTO TECHNOLOGY LLC (100.0%)**

**800 North Lindbergh Blvd.**

**St. Louis, MO 63167, US**

72 Inventor/es:

**MILLER, WILLIAM HAROLD;**

**GRAHAM, CHARLES RICHARD y**

**BROWN, DAVID LOUIS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

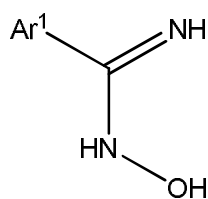
**Observaciones:**

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

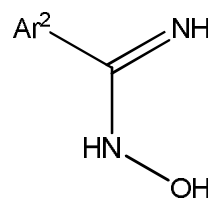
ES 2 782 509 T3

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).



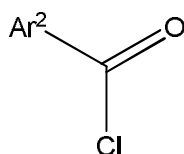


(IIa)

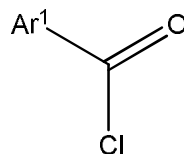


(IIb)

con un cloruro de acilo de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), respectivamente, en las que Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se definen como anteriormente,



(IIIa)



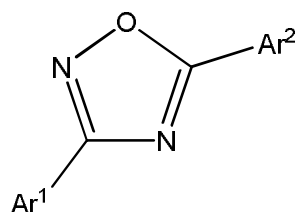
(IIIb)

en una mezcla de reacción que comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua y una base acuosa y la temperatura de la mezcla de reacción no es mayor que aproximadamente 85 °C.

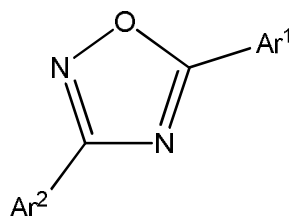
#### **Descripción detallada**

La presente divulgación se dirige a procedimientos mejorados para la preparación de 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disustituídos y sales de los mismos. Diversas formas de realización del procedimiento permiten una mayor facilidad de producción, condiciones de reacción más suaves, reducción de los ciclos de tiempo de reacción, un menor número de intermedios de reacción y/o reducción significativa de los requisitos de bienes de capital.

En general, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para la preparación de un 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituído de Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal del mismo,



(Ia)

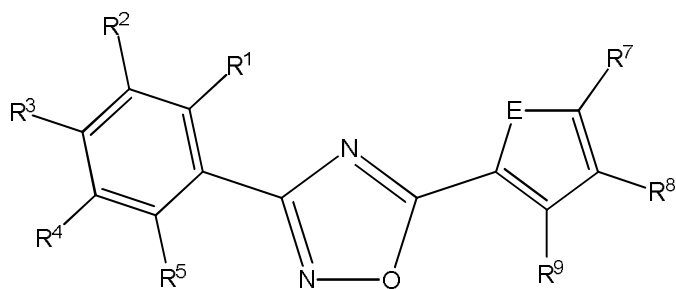


(Ib)

en las que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O. Ar<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>.

Por ejemplo, en algunas formas de realización, Ar<sup>1</sup> es fenilo no sustituido. En otras formas de realización, Ar<sup>1</sup> es fenilo monosustituido en el que el sustituyente es un halógeno. En algunas formas de realización, Ar<sup>2</sup> es tienilo sustituido o furanilo sustituido. En algunas formas de realización, Ar<sup>2</sup> es tienilo no sustituido o furanilo no sustituido.

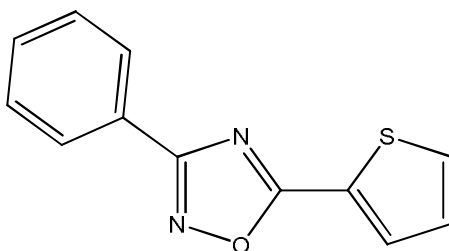
En algunas formas de realización, el 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituído es un compuesto de Fórmula (Ia-i) o una sal del mismo,



(Ia-i)

5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> y OCF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, F, Cl, Br, y CF<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN, y C(H)O; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor; R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>; y E es O o S.

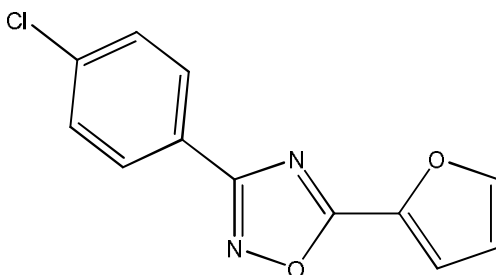
Los ejemplos no limitantes de 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disustituídos que pueden ser preparados de acuerdo con la presente divulgación incluyen 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol de Fórmula (Ia-ii),



(Ia-ii)

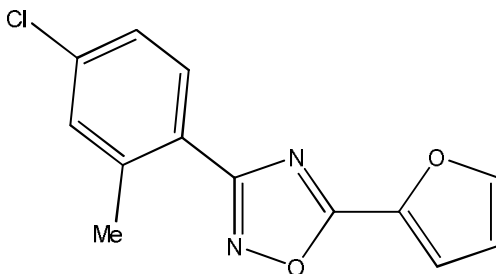
10

3-(4-clorofenil)-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (Ia-iii),



(Ia-iii)

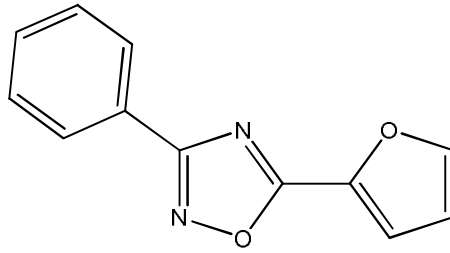
3-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (Ia-iv),



(Ia-iv)

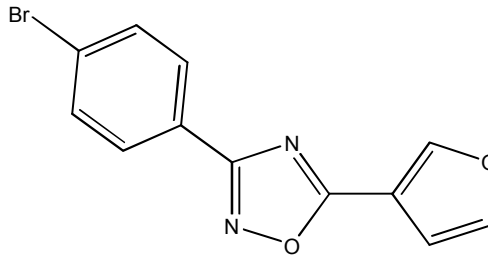
15

3-fenil-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (Ia-v),



(la-v)

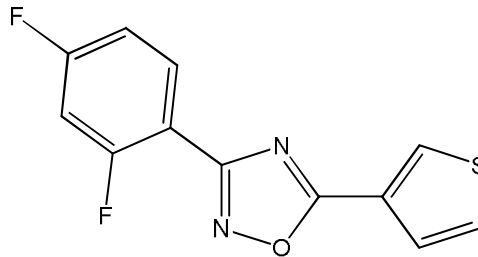
3-(4-bromofenil)-5-(furan-3-il)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (la-vi) y,



(la-vi)

5

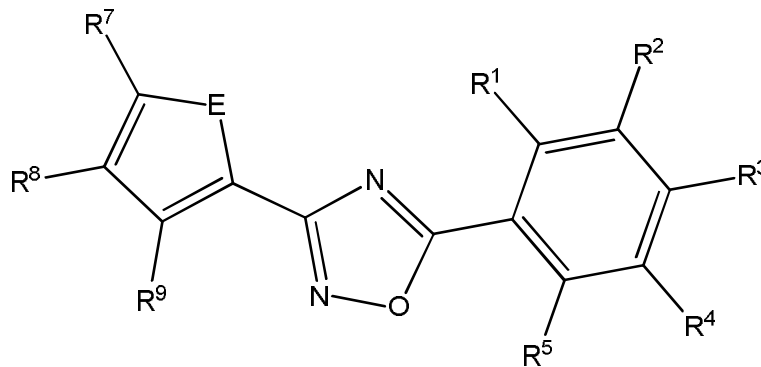
3-(2,4-difluorofenil)-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (la-vii).



(la-vii)

10

En formas de realización adicionales, el 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido es un compuesto de la Fórmula (Ib-i) o una sal del mismo,

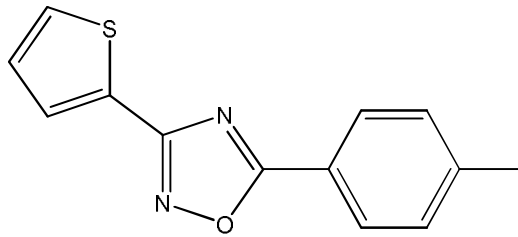


(Ib-i)

en la que R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> a R<sup>9</sup> y E se definen como anteriormente.

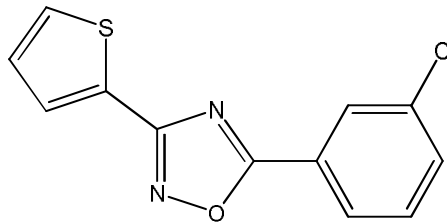
15

Los ejemplos adicionales de 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disustituidos que se pueden preparar de acuerdo con la presente divulgación incluyen 3-(tiofen-2-il)-5-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (Ib-ii),



(Ib-ii)

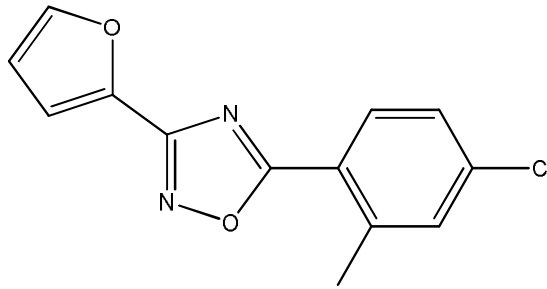
5-(3-clorofenil)-3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (Ib-iii) y,



(Ib-iii)

5

5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol de la Fórmula (Ib-iv).

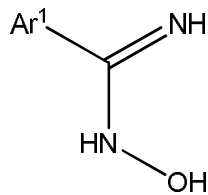


(Ib-iv)

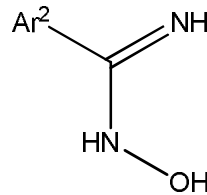
10

Además, los 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disustituídos representativos que se pueden preparar de acuerdo con la presente divulgación se describen en la Publicación n.º US 2009/0048311 A1.

En diversas formas de realización, el procedimiento comprende hacer reaccionar una N-hidroxiimidina de la Fórmula (IIa) o (IIb), o una forma tautomérica de la misma,



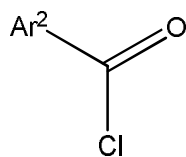
(IIa)



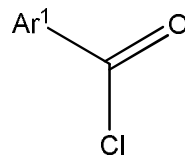
(IIb)

15

en las que Ar¹ y Ar² se definen como anteriormente, con un cloruro de acilo de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), respectivamente,



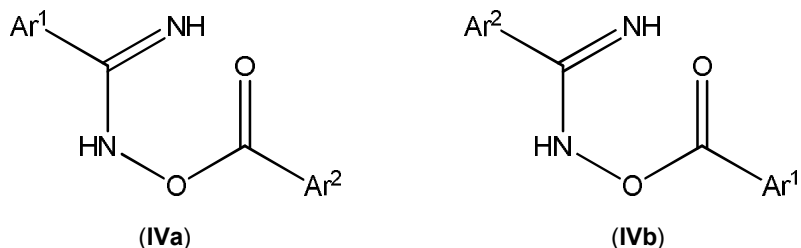
(IIIa)



(IIIb)

en las que Ar¹ y Ar² se definen como anteriormente. La reacción de condensación de la N-hidroxiimidina con el cloruro

de acilo se lleva a cabo en una mezcla de reacción que comprende un disolvente orgánico y una base acuosa. Sin estar unido a una teoría en particular, en algunas formas de realización, se cree que la reacción de la N-hidroxiimidina y el cloruro de acilo produce un intermedio de éster de oxima de la Fórmula (IVa) o (IVb), una sal del mismo o una forma tautomérica del mismo,



en las que Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se definen tal como anteriormente. Como se describe con mayor detalle a continuación, la presencia de una base acuosa facilita la ciclación del éster de oxima a temperaturas relativamente bajas para producir el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido. En una forma de realización, la reacción de condensación y/o ciclación se deja proceder directamente hasta el producto final 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido, sin aislamiento o purificación del intermedio éster de oxima. En otras formas de realización, el intermedio éster de oxima, o una porción del mismo, se puede aislar y/o purificar antes de la formación del producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido.

De acuerdo con diversas formas de realización, los disolventes utilizados para formar la mezcla de reacción se seleccionan sobre la base de uno o más criterios, para facilitar la simplificación y la economía general del procedimiento. En algunas formas de realización, el disolvente orgánico empleado es capaz de solubilizar la N-hidroxiimidina de la Fórmula (IIa) o (IIb) y el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de la Fórmula (Ia) o (Ib). En algunas formas de realización el disolvente orgánico es capaz de solubilizar el intermedio de éster de oxima de la Fórmula (IVa) o (IVb) también. El uso de un disolvente orgánico para solubilizar el material de partida N-hidroxiimidina, así como el intermedio de éster de oxima y el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido reduce o elimina la necesidad para el aislamiento de la N-hidroxiimidina y/o el éster de oxima, y reduce o elimina la necesidad de un cambio de disolvente antes de la ciclación para formar el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido. En diversas formas de realización, el disolvente orgánico se puede utilizar ventajosamente para transferir el reactante N-hidroxiimidina de un recipiente de reacción a otro. Un disolvente orgánico inmiscible en agua se utiliza para el aislamiento de la N-hidroxiimidina de la Fórmula (IIa) o (IIb) y la producción del producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido. El uso de un disolvente orgánico inmiscible en agua permite la separación de las fases acuosas y orgánicas de la mezcla de reacción, que permite una transferencia más conveniente del reactante N-hidroxiimidina de un recipiente a otro y facilita la recuperación del producto final 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido, como se establece en mayor detalle a continuación. Por otra parte, en una forma de realización, los disolventes orgánicos inmiscibles en agua forman un azeótropo con agua. La formación de un azeótropo facilita la remoción, a través de, por ejemplo, la evaporación o destilación, del disolvente para los propósitos de aislamiento del éster de oxima intermedio o el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido. Alternativamente, se puede utilizar más de un disolvente orgánico. En una forma de realización, el disolvente orgánico es acetato de butilo o 2-metiltetrahydrofurano.

La base acuosa comprende un reactivo químico que reacciona con el subproducto ácido de la reacción de condensación entre la N-hidroxiimidina y el cloruro de acilo. Por otra parte, sin estar unido a ninguna teoría en particular, se cree que la base acuosa cataliza la ciclación del éster de oxima de la Fórmula (IVa) o (IVb) para producir el 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de la Fórmula (Ia) o (Ib).

La "base acuosa" se define en el presente documento como una base fuerte o una base que se disocia completamente o casi por completo en el agua. El uso de una base fuerte puede dar como resultado ventajosamente tiempos de reacción más rápidos. La base acuosa es una base alcalina que comprende un metal alcalino o metal alcalinotérreo, y que se disocia para formar iones de hidróxido en solución acuosa. La base acuosa se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, y mezclas de los mismos. En una forma de realización, la solución de base acuosa añadida a la mezcla de reacción comprende el reactivo de base en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % en peso. La base acuosa reacciona con el subproducto ácido de la reacción de condensación entre la N-hidroxiimidina y el cloruro de acilo para formar agua (el agua se forma sólo a partir de la base de hidróxido) y una sal.

De acuerdo con una forma de realización, la mezcla de reacción comprende, opcionalmente, un catalizador de transferencia de fase. Un catalizador de transferencia de fase es un reactivo químico que facilita la migración de un reactante a partir de la fase acuosa en la fase orgánica, o viceversa. En consecuencia, el uso de un catalizador de transferencia de fase puede dar como resultado ventajosamente tiempos de reacción más rápidos y rendimientos o conversiones superiores.

En diversas formas de realización, el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario, una sal de fosfonio, o un éter de corona. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de transferencia de fase adecuados incluyen hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de

tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, y cloruro de tetrabutilfosfonio. En una forma de realización, el catalizador de transferencia de fase es hidróxido de tetrabutilamonio. En una forma de realización, se añade el catalizador de transferencia de fase a la mezcla de reacción en la forma de una solución acuosa (por ejemplo, un 40 % en peso de la solución acuosa del catalizador de transferencia de fase) de tal manera que la concentración final es de aproximadamente 0,5-3 % en moles sobre la base de cloruro de acilo, más preferentemente en un rango de aproximadamente 0,5-1,5 % en moles o de aproximadamente 1,5-2 % en moles sobre la base de cloruro de acilo.

En una forma de realización del procedimiento, la N-hidroxiamidina de la Fórmula (IIa) o (IIb) se disuelve en un disolvente orgánico inmiscible en agua y la solución se introduce en un recipiente de reacción. El agua, al menos una porción de la base acuosa, y el catalizador de transferencia de fase opcional se añaden al recipiente de reacción. Esto se puede realizar de modo simultáneo y/o secuencial. Esto da como resultado la formación de una mezcla de reacción de dos fases, en las cuales la N-hidroxiamidina permanece disuelta en la fase orgánica que comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua. El reactante de cloruro de acilo de la Fórmula (IIIa) o (IIIb) y cualquier porción restante de la base acuosa se añaden al recipiente de reacción. El cloruro de acilo y la porción restante de la base acuosa se pueden añadir de forma simultánea o secuencial. En una forma de realización, se añade la N-hidroxiamidina a la mezcla de reacción en una cantidad igual o en exceso de cloruro de acilo sobre una base molar. Se puede añadir agua adicional a la mezcla de reacción en cualquier momento durante el curso de la reacción.

En algunas formas de realización, la mezcla se puede agitar. En formas de realización adicionales, la reacción se podría llevar a cabo de forma continua, por ejemplo, en un reactor de tanque con agitación continua.

Con el fin de aumentar la velocidad de reacción y lograr tiempos de reacción aceptables, la concentración de la base en la fase acuosa de la mezcla de reacción es preferentemente suficiente para lograr un pH de al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, o al menos aproximadamente 10 con un pH más alto dando como resultado un aumento de la velocidad de reacción. Por ejemplo, en una forma de realización, un pH de aproximadamente 12 a aproximadamente 13 es un rango de pH que da como resultado una velocidad de reacción aumentada. El pH de la fase acuosa puede mantenerse o aumentarse durante el procedimiento mediante el agregado de la base acuosa adicional a la mezcla de reacción.

La temperatura de la mezcla de reacción es desde 25 °C hasta 85 °C. La temperatura de la mezcla de reacción en algunas formas de realización se deja elevar como resultado de la reacción exotérmica, y es preferentemente desde 55 °C hasta 75 °C. La reacción se puede dejar proceder en ausencia de calor externo aplicado a la mezcla de reacción, a pesar de que el calor desde una fuente externa se puede suministrar según sea necesario para mantener la velocidad y la temperatura de reacción deseadas.

La tasa de adición del cloruro de acilo y la base acuosa restante es dependiente de la escala de reacción y la capacidad para controlar la temperatura. Por ejemplo, la tasa de adición de cloruro de acilo puede encontrarse entre 30 min y 4 horas. La mezcla de reacción se deja calentar ventajosamente como resultado de la reacción exotérmica, como se describe anteriormente, y se puede mantener a partir de aproximadamente 55 °C hasta aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas para permitir que la reacción continúe hasta la finalización. Después de la finalización de la reacción, a las fases acuosa y orgánica se las deja típicamente separarse mientras están calientes. En algunas formas de realización, la fase acuosa puede estar opcionalmente neutralizada a un pH inferior (por ejemplo, pH reducido hasta menos de aproximadamente 9) para ayudar en la formulación posterior del producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido. En algunas formas de realización, una porción de la fase acuosa se elimina de la mezcla de reacción y el disolvente orgánico se elimina mediante evaporación o destilación. Cuando el nivel de disolvente es bajo, el azeótropo, o la unión del agua y el disolvente, asisten mediante la expulsión de trazas de disolvente. La destilación se puede llevar a cabo a presión atmosférica, o al vacío. Se puede añadir agua adicional a la mezcla de reacción en un volumen suficiente para reemplazar el disolvente destilado y facilitar el aislamiento del producto final. A medida que se evapora el disolvente, el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido se precipita en la capa acuosa, lo que resulta en una suspensión de sólidos en la capa acuosa. Cuando sustancialmente la totalidad del disolvente se ha eliminado, el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido sólido se puede recuperar mediante filtración, centrifugación y/o decantación.

El producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido puede no precipitar consistentemente como un sólido cristalino fino y puede formar perlas (por ejemplo, de varios mm de diámetro), grandes protuberancias duras e irregulares, o sólidos incrustados sobre las paredes y el agitador del reactor, que es un problema para la descarga desde el reactor y el procesamiento subsiguiente. Una solución consiste en no retirar la fase acuosa salina del subproducto. Sin embargo, los niveles de sal residual altos (por ejemplo, NaCl) en el producto 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido pueden causar problemas de en la formulación del producto.

Una forma de realización alternativa es utilizar un agente tensioactivo para estabilizar las gotitas del producto (posiblemente una masa fundida metaestable o una solución muy concentrada) y permitir que las gotitas solidifiquen como un precipitado en la capa acuosa y sin fusionarse en gotitas más grandes que de otro modo en última instancia pueden "dejarse caer", como los grandes grumos y/o sólidos incrustados. Los agentes tensioactivos adecuados pueden seleccionarse del grupo que consta de dispersantes aniónicos o no iónicos, detergentes aniónicos o no iónicos, agentes tensioactivos aniónicos o no iónicos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de



agentes tensioactivos adecuados incluyen Morwet D-425 (un dispersante aniónico, una sal de sodio condensado sulfonato de naftaleno alquilo, a partir de AkzoNobel), Morwet D-425 y Greenworks (lauril sulfato de sodio (detergente aniónico), poliglucósido de alquilo (agente tensioactivo no iónico), óxido de lauramina (detergente no iónico), y glicerina), Morwet D-425 y Pluronic L de-35 (un agente tensioactivo, un copolímero de bloque PEG-PPG-PEG de polietilenglicol-polipropilenglicol-polietilenglicol,  $M_n \approx 1900$ ), Pluronic L-35, y Triton X-100 (un detergente no iónico, un etoxilato de octilfenol ( $n \approx 10$ )). En una forma de realización, se añade el tensioactivo a la mezcla de reacción después de que la reacción se complete sustancialmente y antes de la remoción de al menos una porción del disolvente orgánico inmiscible en agua a partir de la mezcla de reacción.

En algunas formas de realización, en particular en procedimientos a gran escala o configuraciones de fabricación con grandes volúmenes de disolvente, el disolvente se puede recuperar y reciclar para la reutilización en el procedimiento (por ejemplo, para su uso en la disolución de la N-hidroxiamidina en un ciclo posterior del procedimiento).

La N-hidroxiamidina de Fórmula (IIa) o (IIb) utilizada en la preparación de 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido como se describió anteriormente, se puede obtener a partir de fuentes comerciales, o se puede preparar mediante el uso de procedimientos conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, una oxima de arilamida (por ejemplo, oxima de benzamida) u oxima de arilamida opcionalmente sustituida de forma independiente se pueden preparar mediante la reacción del nitrilo de arilo correspondiente con clorhidrato de hidroxilamina y una base acuosa. Una base acuosa ejemplar para este propósito es hidróxido de sodio.

En algunos casos, para preparar un material de partida de oxima de arilamida, el clorhidrato de hidroxilamina se suspende en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol y se combina con una cantidad molar equivalente de la base acuosa. En una forma de realización, se añade el nitrilo de arilo en una cantidad de tal manera que la hidroxilamina se encuentra en exceso, por ejemplo, a partir de aproximadamente 1,01 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares. La reacción resultante es levemente exotérmica, y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta una temperatura desde 20 °C hasta 75 °C, desde 20 °C hasta 65 °C, desde 50 °C hasta 75 °C, o desde 50 °C hasta 60 °C. Mientras se calienta la mezcla de reacción, se añade el nitrilo de arilo. La mezcla de reacción a continuación, en algunas formas de realización, se deja continuar calentando hasta que se finalice la reacción.

Tras la finalización de la reacción, el producto de oxima de arilamida se puede aislar para su uso en el procedimiento de la presente divulgación. Por ejemplo, el disolvente alcohólico se puede eliminar mediante destilación, dejando una mezcla de reacción que comprende un producto de fase fundida y una fase acuosa. Mientras que la mezcla de reacción se encuentra todavía caliente, se añade un disolvente orgánico como se describe anteriormente para disolver el producto de oxima de arilamida en una fase orgánica. La fase acuosa puede, a continuación, separarse y retirarse. En diversas formas de realización, el disolvente orgánico satisface los criterios para el disolvente orgánico utilizado en la producción del 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido, como se establece en detalle anteriormente. Por lo tanto, la fase de disolvente orgánico que comprende el producto de oxima de arilamida disuelto se puede remitir directamente a la reacción de condensación/ciclación para la producción del 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido y sin procesamiento adicional. Los procedimientos descritos en el presente documento se pueden adaptar fácilmente para producir otros compuestos de N-hidroxiamidina de la Fórmula (IIa) o (IIb).

En una forma de realización alternativa, un material de partida de oxima de arilamida (por ejemplo, oxima de benzamida) se prepara mediante la combinación y haciendo reaccionar el nitrilo de arilo correspondiente con hidroxilamina acuosa (por ejemplo, la hidroxilamina acuosa incluye, pero no se limita a, base libre de hidroxilamina acuosa o hidroxilamina acuosa generada a partir del clorhidrato). Mediante la utilización de hidroxilamina acuosa, la etapa de neutralización del reactante de clorhidrato de hidroxilamina con una base acuosa se elimina junto con el requisito de un disolvente alcohólico. Esto proporciona ahorros significativos en material y capital en los procedimientos de producción a gran escala, debido a la ausencia de una base acuosa, almacenamiento de alcohol y equipo de destilación y otras ventajas tales como la simplificación de tratamiento de los residuos acuosos al evitar la producción de sal en la etapa de neutralización. En una forma de realización donde se prepara el material de partida de oxima de arilamida mediante la utilización de hidroxilamina acuosa, no se requiere ningún disolvente. Sin embargo, se puede utilizar un disolvente que incluye un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol. A fin de facilitar el procesamiento posterior, el disolvente utilizado puede ser un disolvente orgánico inmiscible en agua o una combinación de disolventes seleccionados sobre la base de uno o más de los criterios como se establece con detalle anteriormente. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser acetato de butilo o 2-metil-tetrahidrofurano. Alternativamente, si el material de partida oxima de arilamida se prepara mediante la combinación y reacción del nitrilo de arilo correspondiente con hidroxilamina acuosa en ausencia de un disolvente, después de que se complete la reacción, el producto resultante se puede disolver en un disolvente orgánico como se describe anteriormente para el procesamiento adicional.

El cloruro de acilo de Fórmula (IIIa) o (IIIb) (por ejemplo, cloruro de 2-tiofencarbonilo o cloruro de 2-furancarboxilo), utilizado en los procedimientos para la producción de 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido como se describió anteriormente, se puede obtener a partir de fuentes comerciales, o se puede preparar mediante la utilización de procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, el tiofeno se puede utilizar para producir 2-acetiltiofeno o 2-tiofenocarboxaldehído. Cada uno de estos se puede usar para producir un ácido 2-tiofeno carboxílico y, posteriormente, cloruro de 2-tiofencarbonilo. Otros procedimientos se pueden emplear adecuadamente para producir otros compuestos de cloruro de acilo dentro del alcance de la Fórmula (III) o (IIIb).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Preparación de oxima de benzamida

5 Se cargaron clorhidrato de hidroxilamina (8,85 g, 0,126 moles) y metanol (45 ml) a un matraz de 100 ml, seguido de hidróxido de sodio al 51 % (9,82 g, 0,125 moles). A esta mezcla se añadió benzonitrilo (10,32 g, 0,100 moles), y la reacción se calentó a 55-60 °C y se mantuvo durante 2 horas. HPLC mostró que la reacción se había completado por la desaparición de benzonitrilo. Una porción del metanol (30 ml) se retiró mediante destilación, se añadió agua desionizada (DI) (22 ml), y el metanol restante se destiló a 300 torr para proporcionar dos fases líquidas (oxima de benzamida fundida y agua salada). Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (20,0 g), y la fase acuosa de la sal se drenó para dar 33,34 g de una solución de la oxima de benzamida en 2-metiltetrahidrofurano, 39,45 % mediante la pérdida en el secado y HPLC. El rendimiento de la oxima de benzamida fue del 96,5 %.

#### Ejemplo 2: Preparación de 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol en 2-metil-tetrahidrofurano

15 Una solución al 39,45 % de la oxima de benzamida en 2-metiltetrahidrofurano (33,34 g) se cargó en un matraz de 100 ml, seguido de agua (9,0 g), solución acuosa al 40 % de hidróxido de tetrabutilamonio (1,02 g), e hidróxido de sodio al 51 % (3,52 g, 0,045 moles). A esta mezcla se le añadió cloruro de 2-tiofencarbonilo (13,83 g, 0,0936 moles) e hidróxido de sodio al 51 % (7,33 g, 0,0935 moles) simultáneamente durante un período de 30 minutos mientras se calienta a aproximadamente 70 °C. La reacción se completó en menos de 80 minutos. La fase acuosa de la sal se retiró, se añadió agua (30 g), y el 2-metiltetrahidrofurano se removió parcialmente mediante destilación atmosférica (13,5 ml). Se añadió una cantidad adicional (32 g) de agua caliente, y el resto de 2-metiltetrahidrofurano se destiló, durante dicho tiempo el producto, 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol, precipitó. La suspensión acuosa de 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol se filtró, se lavó con agua y se secó durante la noche en un horno de vacío para proporcionar 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol, 20,47 g, 99,1 % de pureza, 95,0 % de rendimiento.

#### Ejemplo 3: Preparación de 3-fenil-5-(tiofeni-2-il)-1,2,4-oxadiazol en acetona

25 Se disolvió la oxima de benzamida (5,00 g, 36,7 mmol) en acetona (50 ml) a 0 °C. La solución se agitó y se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50 % (4,5 ml). Se observó una exotermia y se formó un precipitado en la mezcla de reacción. La exotermia se prolongó durante aproximadamente 15 minutos y la suspensión se tornó espesa. La solución se calentó hasta 20 °C y se añadió refrigeración externa. Se añadió el cloruro de 2-tiofencarbonilo (5,36, 36,7 mmol) durante 15 minutos manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 30 °C. La reacción se mantuvo a 30 °C durante 15 minutos y la suspensión se tornó más ligera. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. Se añadió agua (50 ml) y los sólidos resultantes se agitaron durante 1 hora. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con agua (2 x 50 ml) y se secaron en un embudo Buchner con el flujo de aire de vacío durante la noche. Se obtuvo 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol (6,94 g, 30,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 83 %).

#### Ejemplo 4: Preparación de oxima de benzamida

35 Se cargaron clorhidrato de hidroxilamina (88,5 g, 1,26 moles) y metanol (450 ml) en un matraz de 1000 ml, seguido de hidróxido de sodio al 51 % (97,7 g, 1,25 moles). Se añadió benzonitrilo (103,1 g, 1,00 moles) y la reacción se calentó a 65-71 °C durante 4 horas. HPLC mostró que la reacción se había completado por la desaparición de benzonitrilo. Una porción del metanol (366 ml) se retiró mediante destilación, se añadió agua DI (200 ml), y el metanol restante se destiló a 200 torr para proporcionar dos fases líquidas (masa fundida de oxima de benzamida y agua salada). Se añadieron acetato de butilo (650 ml) y agua DI (100 ml), y la fase acuosa de la sal se drenó. La solución de acetato de butilo se lavó una vez con 100 ml de agua para proporcionar 715,04 g de una solución turbia teñida de azul de la oxima de benzamida en acetato de butilo, 18,1 % de pérdida en el secado. El rendimiento de la oxima de benzamida fue de 95,1 % con un rendimiento de 3,4 % del subproducto benzamida.

#### Ejemplo 5: Preparación de oxima de benzamida

45 Se añadió benzonitrilo (25,0 g, 242 mmol) a un matraz de 250 ml y se calentó a 50 °C. Se añadió hidroxilamina acuosa (50 %, 20,4 g, 309 mmol) a través de una bomba de jeringa a 0,17 ml/min (tiempo de adición de 2 horas). Una vez finalizada la adición de la solución de hidroxilamina acuosa al 50 %, la reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos adicionales a 50 °C. La reacción se completó y se añadieron 80 ml de 2-metiltetrahidrofurano y 25 ml de agua. La solución se mezcló durante 10 minutos y se separaron las capas. Se recogió la capa orgánica de color blanco acuosa (96,3 g). Tras el análisis, la capa orgánica contenía 29,48 % p/p del producto oxima de benzamida (28,4 g, 208 mmol). El rendimiento fue de 86 %.

#### Ejemplo 6: Preparación de oxima de benzamida

55 Se añadió el benzonitrilo (50,0 g, 0,485 moles) a un matraz de 250 ml y se calentó a 70°C con agitación. Se añadió agua desionizada (1,0 g) y la temperatura se alineó a 70 °C. Se añadió hidroxilamina acuosa (50 %, 37,50 g, 34,8 ml, el ensayo fue de 53,3 %, 0,605 moles) a través de una bomba de jeringa durante 1,5 horas mientras se mantuvo la

temperatura a  $70 \pm 2$  °C. El análisis por HPLC indicó que la conversión de benzonitrilo fue de  $> 99$  % después de aproximadamente 2,5 horas de tiempo de reacción. El lote se calentó durante un total de 3,5 horas a 70 °C, a continuación, se enfrió a 60 °C. El lote se transfirió a un matraz de 500 ml con 2-metiltetrahidrofurano (208,98 g), seguido por 20 % en peso de NaCl acuoso (40,0 g). La mezcla se calentó a 60 °C, y se separaron las fases a 60 °C para proporcionar una solución de oxima de benzamida en 2-metiltetrahidrofurano (281,80 g) y residuos acuosos (44,61 g). La solución de 2-metiltetrahidrofurano se ensayó para 21,73 % en peso de la oxima de benzamida.

#### **Ejemplo 7: Preparación de 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol en acetato de butilo**

Una solución de la oxima de benzamida (18,3 %) en acetato de butilo (27,30 g, 36,7 mmol) se cargó en un matraz de 100 ml, seguido de 40 % de hidróxido de tetrabutilamonio acuoso (0,40 g), e hidróxido de sodio al 51 % (0,86 g, 11,0 mmol). A esta mezcla se le añadió cloruro de 2-tiofencarbonilo (5,44 g, 36,8 mmol) e hidróxido de sodio al 51 % (2,88 g, 36,7 mmol) simultáneamente durante 30 minutos mientras se calienta hasta aproximadamente 70 °C. Se añadieron 0,66 g adicionales de hidróxido de sodio al 51 % para elevar el pH hasta 9,75. La reacción se completó en menos de 2,5 horas (análisis por HPLC). Se añadió agua desionizada caliente (10 ml) para disolver las sales, seguido de separación, lavado con 10 ml de agua caliente y separación. Se añadió agua desionizada (50 ml) y el acetato de butilo se retiró mediante destilación azeotrópica a 66-75 °C y 300 torr. El 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol precipitó durante la destilación. El producto se descargó, se filtró a través de una frita gruesa de vidrio, se lavó con agua (2 x 15 ml), y se secó durante la noche en un horno de vacío para proporcionar 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol (7,50 g, 88,2 %), 98,6 % de pureza.

#### **Ejemplo 8: Preparación de 4-clorobenzamidoxima**

Una solución al 50 % de hidróxido de sodio acuoso (2,8 g, 36,34 mmol) se mezcló en metanol (20,0 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,55 g, 36,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 4-clorobenzonitrilo (4,0 g, 29,08 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. La mezcla heterogénea se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y los sólidos se disolvieron y apareció un precipitado. El metanol se retiró a presión reducida y los sólidos restantes se recogieron mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con agua (2 x 10 ml). El 4-clorobenzamidoxima (4,38 g, 25,6 mmol) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (88 % de rendimiento).

#### **Ejemplo 9: Preparación de 3-(4-clorofenil)-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol**

El 4-clorobenzamidoxima (1,00 g, 5,8 mmol) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (10,0 ml) y agua (1,0 ml). Se añadió una solución acuosa al 40 % de hidróxido de benciltrimetilamonio (100  $\mu$ l) y la solución se calentó a 50 °C. Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidróxido de sodio (720 mg, 9,00 mmol) y cloruro de 2-tiofencarbonilo (939,0 mg, 6,4 mmol) gota a gota simultáneamente durante 15 minutos. La temperatura de la mezcla se calentó hasta 70 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). Los sólidos formados y el 2-metiltetrahidrofurano se retiraron a presión reducida. Los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío. El 3-(4-clorofenil)-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol (1,32 g, 5,0 mmol) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (86 % de rendimiento).

#### **Ejemplo 10: Preparación de 3-(4-clorofenil)-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol**

La 4-clorobenzamidoxima (1,24 g, 7,25 mmol) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (10,0 ml) y agua (1,0 ml). Se añadió una solución acuosa al 40 % de hidróxido de benciltrimetilamonio (100  $\mu$ l) y solución acuosa al 50 % de hidróxido de sodio (736 mg, 9,20 mmol). La mezcla se agitó y se formó un precipitado. Se añadió gota a gota cloruro de furoilo (1,24 g, 7,25 mmol) y se observó una exotermia. La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (25 ml) y el 2-metiltetrahidrofurano se retiró a presión reducida. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración al vacío. El 3-(4-clorofenil)-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol (1,22 g, 4,94 mmol) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (68 % de rendimiento).

#### **Ejemplo 11: Preparación de 3-fenil-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol**

Se combinaron oxima de benzamida (2,00 g, 14,7 mmol) y una solución acuosa al 40 % de hidróxido de benciltrimetilamonio (100  $\mu$ l) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) y agua (2 ml). La solución se calentó a 50 °C y una solución acuosa al 50 % de hidróxido de sodio (1,52 g, 19,1 mmol) y cloruro de 2-furoilo (2,00 g, 15,3 mmol) se añadieron gota a gota simultáneamente durante 10 min. La temperatura del recipiente se elevó a 74 °C. La mezcla se agitó a 60°C durante 48 horas y los sólidos se disolvieron. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (25 ml). El 2-metiltetrahidrofurano se retiró a presión reducida y los sólidos se formaron en la solución acuosa. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío. El 3-fenil-5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol (2,33 g, 9,5 mmol) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (64 % de rendimiento).

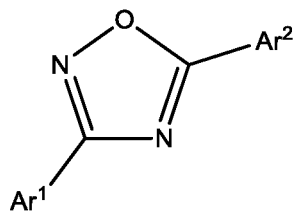
#### **Ejemplo 12: Preparación de 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol**

Una solución de la oxima de benzamida (24,92 %) en THF de 2-metilo (67,53 g, 124 mmol) se cargó a un matraz de 500 ml, seguido por agua DI (20,0 g), 55 % de hidróxido de tetrabutilamonio acuoso (0,94 g) e hidróxido de sodio al 50 % (0,96 g, 12 mmol). A esta mezcla se le añadió cloruro de 2-tiofencarbonilo (17,77g, 120 mmol) e hidróxido de sodio al 50 % (9,60 g, 120 mmol) simultáneamente durante 30 minutos mientras se calentó hasta aproximadamente

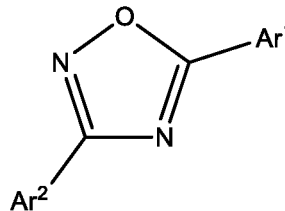
70 °C. La reacción se completó en menos de una hora. La temperatura se redujo hasta 60 °C, y el pH de la fase acuosa se neutralizó a 7,61, y se drenó hasta residuos. Se añadió una solución caliente de 1,25 g de Morwet D-425 en 100 ml de agua DI a la mezcla y la mezcla de 2 fases se calentó para separar por destilación el azeótropo 2-metiltetrahidrofurano/agua (punto de ebullición 71 °C). Se bombeó agua adicional (150 ml) en el matraz reactor durante aproximadamente 15 minutos, una vez que el 2-metiltetrahidrofurano se comenzó a separar por destilación. Mientras se mantiene una buena agitación, la temperatura del recipiente alcanzó 100,5 °C (temperatura de vapor 97 °C). La suspensión se enfrió y se filtró usando una frita gruesa de vidrio. La escala se desprendió del agitador y se combinó con la torta húmeda; la escala fue sólo aproximadamente 3 % del producto total. La torta húmeda combinada se lavó con agua DI caliente (3 x 50 ml) y se secó por succión durante 5 minutos para proporcionar una torta húmeda de 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol, 34,80 g. La pérdida en el secado de la torta húmeda fue de 20,13 %. El ensayo del 3-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol seco fue del 96,12 %, y el cloruro residual fue de <200 ppm.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal del mismo,

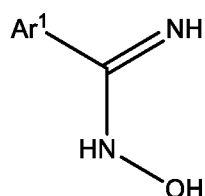


(Ia)

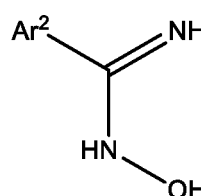


(Ib)

5 el procedimiento que comprende hacer reaccionar una N-hidroxiimidina de la Fórmula (IIa) o (IIb), respectivamente, o una forma tautomérica de las mismas,

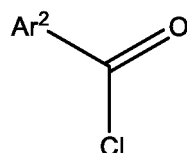


(IIa)

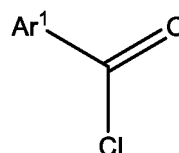


(IIb)

con un cloruro de acilo de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), respectivamente,



(IIIa)



(IIIb)

en una mezcla de reacción que comprende una fase orgánica y una fase acuosa,

10 en el que la mezcla de reacción comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua y una base acuosa seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio y mezclas de los mismos,

en el que la temperatura de la mezcla de reacción no es mayor de 85 °C;

15 y en el que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN y C(H)O; y

Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en tienilo, furanilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CH<sub>3</sub>, y OCF<sub>3</sub>.

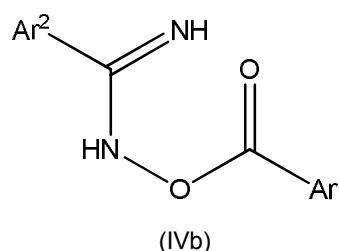
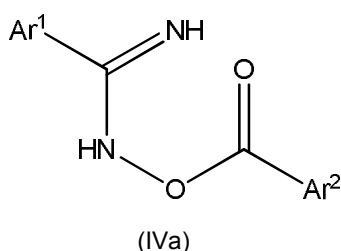
20 2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar una N-hidroxiimidina de la Fórmula (IIa) o una forma tautomérica de la misma, con un cloruro de acilo de la Fórmula (IIIa) para formar un 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de Fórmula (Ia) o una sal del mismo.

25 3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar una N-hidroxiimidina de la Fórmula (IIb) o una forma tautomérica de la misma, con un cloruro de acilo de la Fórmula (IIIb) para formar un 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de la Fórmula (Ib) o una sal del mismo.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la mezcla de reacción comprende además un catalizador de transferencia de fase.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente orgánico inmiscible en agua solubiliza la N-hidroxiimidina y el 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente orgánico inmiscible en agua forma un azeótropo con agua.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona del grupo que consiste en 2-metiltetrahidrofurano y acetato de butilo.
- 5 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la N-hidroxiamidina se disuelve en el disolvente orgánico inmiscible en agua antes de añadir el cloruro de acilo para formar la mezcla de reacción.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además, recuperar el 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de la mezcla de reacción en forma de un precipitado a partir de una capa acuosa después de la retirada de al menos una porción del disolvente orgánico inmiscible en agua de la mezcla de reacción.
- 10 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción de la N-hidroxiamidina y el cloruro de acilo produce un intermedio de éster de oxima de la Fórmula (IVa) o (IVb), una sal del mismo, o una forma tautomérica del mismo,



- 15 en el que Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se definen como en la reivindicación 1.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el intermedio de éster de oxima se aísla antes de la formación del 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido.
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la N-hidroxiamidina es una oxima de benzamida formada mediante la reacción de un benzonitrilo sustituido o no sustituido e hidroxilamina y la oxima de benzamida formada se disuelve en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-metiltetrahidrofurano y acetato de butilo.
- 20 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la reacción para formar la oxima de benzamida se lleva a cabo a una temperatura desde 20 °C hasta 75 °C.
14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el procedimiento comprende:
- 25 (1) introducir la N-hidroxiamidina en un recipiente de reacción como una solución disuelta en el disolvente orgánico inmiscible en agua;
- (2) añadir una porción de la base acuosa y opcionalmente, un catalizador de transferencia de fase, al recipiente de reacción;
- (3) añadir el cloruro de acilo al recipiente de reacción para formar la mezcla de reacción; y
- 30 (4) añadir la base acuosa adicional a la mezcla de reacción en el recipiente de reacción.
15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el pH de la fase acuosa es al menos 9.
16. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el cloruro de acilo de Fórmula (IIIa) es cloruro de 2-tiofenocarbonilo.
17. El procedimiento de la reivindicación 16 que comprende en una etapa adicional la producción del cloruro de 2-tiofenocarbonilo a partir de ácido 2-tiofenocarboxílico.
- 35 18. El procedimiento de la reivindicación 17 que comprende en una etapa adicional la producción del ácido 2-tiofenocarboxílico a partir de 2-acetiltiofeno o 2-tiofenocarboxaldehído.
19. El procedimiento de la reivindicación 18 que comprende en una etapa adicional la producción del 2-acetiltiofeno o el 2-tiofenocarboxaldehído a partir de tiofeno.
- 40 20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 4 a 19, en el que el 1,2,4-oxadiazol 3,5-disustituido de la Fórmula (Ia) es 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol o una sal del mismo.