



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 246**

51 Int. Cl.:
C07C 251/40 (2006.01)
C07C 319/14 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01967194 .0**
86 Fecha de presentación : **17.07.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1301469**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2003**

54 Título: **Preparación de derivados de 4-tioalquibromobenceno.**

30 Prioridad: **17.07.2000 DE 100 35 075**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **BASF Aktiengesellschaft
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Lochtman, Rene;
Keil, Michael;
Gebhardt, Joachim;
Rack, Michael y
Von Deyn, Wolfgang**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 266 246 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

Preparación de derivados de 4-tioalquilbromobenceno.

5 La presente invención provee un proceso para la preparación de derivados de 4-tioalquilbromobenceno.

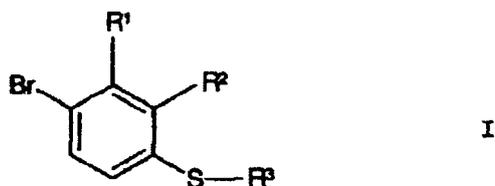
Los derivados de 4-tioalquilbromobenceno son compuestos útiles que son utilizados como intermediarios en la industria química. Ellos son adecuados, por ejemplo, para la preparación de compuestos activos empleados en el campo de la protección de los cultivos, o bien para preparar compuestos farmacéuticamente activos o bien otros productos químicos finales. WO 99/58509, por ejemplo, describe –para el caso de los compuestos activos en planta– un proceso para preparar isoxazolín-3-il-acilbencenos en los cuales se utilizan los derivados de 4-tioalquilbromobenceno, como intermediarios para la preparación de compuestos activos en planta. Estos compuestos activos (2-alkil-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)acilbencenos) son descritos en WO 98/31681 como compuestos herbicidas activos.

15 Los procesos en el estado del arte para la preparación de derivados de 4-tioalquilbromobenceno, tales como los procesos descritos en WO 99/58509, son tecnológicamente complicados, en particular con respecto a los procesos de reacción y purificación o de la elaboración de la solución de reacción. Estos procesos se limitan por lo tanto de conveniencia limitada para la preparación industrial de derivados de 4-tioalquilbromobenceno en una escala relativamente grande.

20 En un objetivo de la presente invención, proveer un proceso alternativo de preparación para estos compuestos.

Hemos encontrado que este objetivo se logra por medio de un proceso para la preparación de derivados de 4-tioalquilbromobenceno de fórmula I

25



30

en donde:

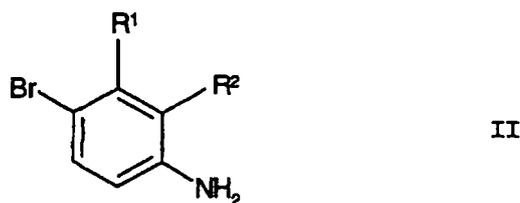
35 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno,

R² es ciano o un radical heterocíclico,

40 R³ es alquilo C₁-C₆,

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,

45



50

en la cual R¹ y R² son como se definió anteriormente, con un dialquil disulfuro de fórmula III

55



60 en presencia de un nitrito y un catalizador en un solvente adecuado y en donde la relación molar del catalizador y el compuesto de fórmula II es de 0,005:1 a 0,05:1. Sorprendentemente, el proceso de acuerdo a la invención para la preparación de los derivados de 4-tioalquilbromobenceno tiene, comparado con el proceso del arte previo, la siguiente ventaja. Es conveniente que pueda evitarse en el proceso una purificación complicada de la solución de la reacción por medio de filtración del catalizador de acuerdo a la invención. Comparada con el proceso del arte previo, se logra entonces un mejor tiempo y eficiencia en los costos en la preparación de los compuestos I. Una ventaja adicional en la elaboración de la solución de la reacción consiste en el hecho de que, durante la purificación de la solución de la reacción por medio de extracción, se logra una separación de fase considerablemente mejor por medio de la adición de agua a la fase orgánica. La separación de fases ocurre más rápidamente, y la fase de separación está marcadamente mejor definida que en los procesos del arte previo. Esto igualmente resulta en un mayor tiempo y eficiencia en los costos, en la preparación de los compuestos I.

65

ES 2 266 246 T3

El rendimiento en el proceso de acuerdo a la invención, para la preparación de los compuestos I, es al menos del 50% o del 60%, preferiblemente al menos del 70% o del 80%, especialmente al menos del 85%.

Los compuestos de fórmula I se obtienen además con una mayor pureza. Este es el caso en particular cuando, en el proceso de acuerdo con la invención, el compuesto II se carga inicialmente junto con el catalizador en un solvente adecuado, y se añade luego el nitrito en forma continua o discontinua. Esta variante del proceso tiene ventajas técnicas adicionales. Puede lograrse aún una mejora adicional en la pureza del producto, llevando a cabo la extracción en la nueva elaboración del producto, inicialmente con ácido clorhídrico concentrado que se diluye con agua solamente para la separación de las fases. Debido a la mayor pureza resultante del producto crudo obtenido, es posible reducir el número total de etapas adicionales de purificación para aislar y elaborar los compuestos I preparados por medio del proceso de acuerdo con la invención. Esto es particularmente ventajoso en la preparación industrial a gran escala de los compuestos I, proveyendo un proceso totalmente eficiente y rentable.

Los radicales mencionados anteriormente en la definición de R^1 - R^3 tienen el siguiente significado particular:

Alquilo C_1 - C_6 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 - 6 carbonos, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo o n-hexilo; se da preferencia al alquilo C_1 - C_4 , tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert.-butilo.

Haloalquilo C_1 - C_6 es un grupo alquilo C_1 - C_6 de cadena recta o ramificada como se mencionó anteriormente que está total o parcialmente sustituido por fluor, cloro, bromo y/o iodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 2-iodoetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoroetil, 2-cloro-2,2,-difluoroetil, 2,2-dicloro-2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoroetil, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetil, 1-(clorometil)-2-cloroetil, 1-(bromometil)-2-bromoetil, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 5-iodopentilo, undecafluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo, 6-iodohexilo y dodecafluorohexilo; se da preferencia al haloalquilo C_1 - C_4 , tal como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 2-iodoetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoroetil, 2-cloro-2,2,-difluoroetil, 2,2-dicloro-2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoroetil, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetil, 1-(clorometil)-2-cloroetil, 1-(bromometil)-2-bromoetil, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, o nonafluorobutilo;

Alcoxi C_1 - C_6 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-6 carbonos, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, tert.-butiloxi, n-pentiloxi o n-hexiloxi; se da preferencia al alcoxi C_1 - C_4 , tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi o tert.-butiloxi;

Haloalcoxi C_1 - C_6 es un grupo alcoxi C_1 - C_6 de cadena recta o ramificada como se mencionó anteriormente que está total o parcialmente sustituido por fluor, cloro, bromo y/o iodo, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorodifluorometoxi, bromodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromometoxi, 2-iodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 5-bromopentoxi, 5-iodopentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluorohexoxi, 6-clorohexoxi, 6-bromohexoxi, 6-iodohexoxi or dodecafluorohexoxi; se da preferencia al haloalcoxi C_1 - C_4 , tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorodifluorometoxi, bromodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromometoxi, 2-iodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2,difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, o nonafluorobutoxi;

Cicloalquilo C_3 - C_8 es un anillo cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene 3-8 carbonos, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Los sustituyentes adecuados son, por ejemplo: alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 o halógeno; se da preferencia al cicloalquilo C_3 - C_6 , que no está sustituido, tal como, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

ES 2 266 246 T3

El halógeno es fluor, cloro, bromo, en particular cloro o bromo.

El “anillo heterocíclico” es un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado que tiene 3-8 átomos en el anillo y uno, dos o tres oxígenos, átomos de azufre o nitrógeno. Se da preferencia a los heterociclos que contienen al menos un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno. Se da preferencia además a los heterociclos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo. El heterociclo puede estar unido al anillo de fenilo a través de cualquier sitio sobre el heterociclo, por ejemplo a través de un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico o un átomo de carbono en el anillo. Los heterociclos están no sustituidos o mono, di o trisustituidos. Los sustituyentes adecuados son radicales que son químicamente inertes bajo las condiciones de reacción escogidas, tales como, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno. Los anillos heterocíclicos adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, los siguientes heterociclos: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, morfolinilo, oxazinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, etc. Se da preferencia a los siguientes heterociclos: isoxazolilo, isoxazolinilo o isoxazolidinilo, en particular 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo o 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo.

El proceso de acuerdo a la invención es preferiblemente adecuado para preparar compuestos de fórmula I, en donde el significado de los sustituyentes es el siguiente:

R¹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno;

R² es ciano o un radical heterocíclico,

R³ es alquilo C₁-C₆.

El proceso de acuerdo con la invención es preferiblemente adecuado para preparar compuestos de fórmula I, en donde el significado del sustituyente R³ es alquilo C₁-C₄, preferiblemente alquilo C₁-C₂, especialmente metilo.

El proceso de acuerdo con la invención es preferiblemente adecuado para preparar los siguientes compuestos de fórmula I:

- 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-etilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-etoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-etilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-metoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-etoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-etilbromobenceno
- 4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-metoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-etoxibromobenceno
- 4-metiltio-3-cianobromobenceno
- 4-metiltio-3-ciano-2-metilbromobenceno

La reacción de los compuestos II con los compuestos III se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando las siguientes etapas de proceso:

ES 2 266 246 T3

El compuesto II, si es adecuado junto con el disulfuro III, un catalizador, se carga inicialmente como una solución o suspensión en un solvente adecuado o mezcla de solventes, y se añade entonces el nitrito en forma discontinua o continua. En una modalidad preferida, el compuesto II y el disulfuro, que simultáneamente sirve como solvente, se cargan inicialmente. Después de que ha terminado la reacción, se elabora la solución de la reacción por medio de la
5 remoción del catalizador. La remoción del catalizador se lleva a cabo preferiblemente por medio de la extracción con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Los catalizadores particularmente adecuados son cobre en polvo y sales de cobre orgánicas o inorgánicas mono o divalentes, tales como, por ejemplo, cloruros de cobre, bromuros de cobre o sulfato de cobre. Se da preferencia al uso
10 de cobre en polvo.

Los nitritos adecuados son nitritos de alquilo C_1-C_6 orgánicos, por ejemplo nitrito de n-butilo, nitrito de (iso) amilo o nitrito de tert-butilo, o dinitritos de alquilo C_1-C_6 , por ejemplo dinitrito de etilenos de glicol, o sales de nitrito del grupo de los metales alcalinos o metales alcalino térreos, tales como nitrito de sodio o nitrito de potasio. Se da
15 preferencia a los nitritos de alquilo C_1-C_6 o las sales de nitrito del grupo de los metales alcalinos o de los metales alcalino térreos. En una modalidad particular, el nitrito utilizado es nitrito de alquilo C_1-C_6 , por ejemplo nitrito de n-butilo, nitrito de (iso)amilo o nitrito de tert-butilo. En otra modalidad particular, el nitrito utilizado es un nitrito de metal alcalino, por ejemplo nitrito de sodio.

La reacción de compuestos II con disulfuros III en presencia de nitritos se lleva a cabo en solventes inertes adecuados o mezclas de solventes, tales como dimetil disulfuro, ésteres de ácido acético, por ejemplo acetato de etilo; compuestos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, clorobenceno o nitrobenceno; alcanos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. Se da preferencia particular al dimetil disulfuro.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente, en particular desde 30 hasta 100°C, preferiblemente desde 50 hasta 80°C, en particular desde 55 hasta 75°C.

En una modalidad particular, el catalizador utilizado es cobre elemental. En este caso, el cobre es convenientemente removido de la solución de la reacción por medio de la adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido
30 clorhídrico o ácido sulfúrico. Después de que el compuesto II ha reaccionado con el dialquildisulfuro III, se añade la cantidad requerida de ácido y se agita la mezcla hasta que el catalizador se ha disuelto sustancialmente. De esta manera, puede evitarse la complicada remoción del catalizador de la solución de la reacción por medio de filtración.

El tiempo de reacción para la reacción de los compuestos II con disulfuros III es de 1-12 horas, preferiblemente 2-
35 8 horas.

Después de la remoción del catalizador, se puede aislar el producto por medio de la remoción del solvente, y los componentes de bajo punto de ebullición por destilación o concentración a presión reducida. Se da preferencia a la remoción completa de los solventes por destilación. Entonces es posible utilizar el producto crudo como un fundido
40 en etapas posteriores en el contexto de la reacción adicional para preparar compuestos activos o los intermediarios correspondientes, o para purificar al producto en una forma apropiada.

En una modalidad preferida, los reactivos utilizados para la reacción de los compuestos II con dialquil sulfuros son los nitritos de metal alcalino o los nitritos de metales alcalino térreos en presencia de ácidos minerales. Con tal fin, se carga inicialmente el compuesto II junto con el disulfuro III, un catalizador y, si es apropiado, un solvente, y se agita la mezcla entre 15 minutos y cuatro horas, preferiblemente entre 15 minutos y dos horas. Se da particular preferencia a una variante donde el disulfuro III sirve simultáneamente como solvente, y no se utilizan otros solventes. Se añade entonces una solución acuosa de nitrito entre 20°C-80°C, preferiblemente entre 40°C-60°C. Se da preferencia al uso de soluciones de nitrito de sodio o nitrito de potasio. Se añade entonces un ácido mineral, preferiblemente ácido
50 clorhídrico o ácido sulfúrico concentrados a 20°C-80°C, preferiblemente a 50°C-75°C. El tiempo de reacción es de 1-12 horas, preferiblemente 2-8 horas. La elaboración se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de extracción con ácidos minerales diluidos o concentrados, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferiblemente ácido clorhídrico concentrado.

En otra modalidad preferida, el reactivo utilizado para la reacción de los compuestos II con dialquil disulfuros son los alquilnitritos orgánicos C_1-C_6 , por ejemplo nitrito de n-butilo, nitrito de (iso)amilo o nitrito de tert-butilo. Con tal fin, se carga inicialmente el compuesto II junto con el disulfuro III, un catalizador y, si es apropiado, un solvente, y se agita la mezcla hasta por cuatro horas, preferiblemente hasta por dos horas. Se da particular preferencia a una variante donde el disulfuro III sirve simultáneamente como solvente, y no se utilizan otros solventes. Se añade entonces nitrito
60 de alquilo C_1-C_6 y, si es apropiado, un solvente, por ejemplo el disulfuro III, entre 20°C-80°C, preferiblemente entre 40°C-70°C, especialmente 55°C-70°C. Se da preferencia a la adición de nitrito de alquilo C_1-C_6 sin solvente. El tiempo de reacción es de 0,5-12 horas, preferiblemente 1-8 horas, especialmente 1-6 horas. Se enfría entonces la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. La elaboración se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de extracción con ácidos minerales diluidos o concentrados, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferiblemente ácido clorhídrico
65 concentrado.

La purificación adicional del producto crudo se lleva a cabo ya sea por medio del lavado del residuo obtenido o por medio de cristalización. Adecuados para el lavado son, por ejemplo, el agua o los solventes miscibles con el agua o las

ES 2 266 246 T3

soluciones de hidróxido, como el hidróxido de sodio. Adecuados para la recristalización son, por ejemplo, el tolueno o el benceno.

5 En principio, el producto crudo resultante puede ser empleado también sin purificación adicional de la solución de la reacción para la siguiente etapa de la reacción en el contexto de la conversión adicional para la preparación de los compuestos activos. Con este fin, se puede diluir la solución de la reacción, que contiene a los compuestos de fórmula I, con solventes adicionales y de esta forma utilizarla como una solución cruda para la siguiente etapa del proceso. Alternativamente, también es posible concentrar la solución de la reacción y transferir el residuo resultante directamente o como un fundido en la siguiente etapa del proceso.

10 En una modalidad preferida del proceso, se emplean el compuesto de fórmula II y el nitrito en una relación molar de 1:0,8 a 1:1,5. Ase emplea preferiblemente el nitrito en cantidades aproximadamente equimolares, o en un ligero exceso (aproximadamente hasta 5 mol%).

15 En una modalidad preferida del proceso, se utiliza en exceso el dialquil disulfuro de fórmula III, con relación al compuesto de fórmula II. Especialmente se utiliza el dialquil disulfuro de fórmula II como solvente.

20 Se emplean el catalizador y el compuesto de fórmula II en una relación molar desde 0,005:1 hasta 0,05:1, especialmente desde 0,01:1 hasta 0,02:1.

Los compuestos de fórmula II para ser utilizados como materiales de partida son conocidos a través de la literatura y/o están comercialmente disponibles. También pueden prepararse por medio de procesos en si mismos conocidos, como se describe con más detalle en WO 98/31681 o en WO 99/58509, por ejemplo.

25 La invención se ilustra con más detalle en las siguientes modalidades.

Ejemplo 1

3-(3-Bromo-2-metil-6-metiltiofenil)-4,5-dihidroisoxazol

30 Se cargan inicialmente 114,7 g (0,45 mol) de 4-bromo-2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metilanilina, 857 mg de cobre en polvo y 1000 ml de dimetil disulfuro. Durante un período de una hora, se dosifican 49,2 g de nitrito de n-butilo a 58-65°C, y se agita la mezcla hasta que se completa la reacción (aproximadamente 1-3 horas). A 20-25°C, se añaden 130 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se agita la mezcla durante 20 - 30 minutos. Se añaden 130 ml de agua, y se separan entonces las fases. El lavado se repite dos veces. Se concentra la fase orgánica, dando 114,4 g de producto (rendimiento: 89%).

Ejemplo 2

3-(3-Bromo-2-metil-6-metiltiofenil)-4,5-dihidroisoxazol

45 Se cargan inicialmente 10 g (35,3 mmol) de 4-bromo-2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metilanilina, 67,3 mg de cobre en polvo y 58,5 ml de dimetil disulfuro, y se agita la mezcla durante una hora. A 50°C, se añaden 9,05 g de una solución de nitrito de sodio acuoso con 40,4% de fuerza. A 63-65°C, se dosifican entonces 6,96 g de ácido sulfúrico con 25% de fuerza, y se agita la mezcla a 65°C durante 3 horas. A 20-25°C, se añaden 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se agita la mezcla durante una hora. Se añaden 15 ml de agua, y se separan entonces las fases. El lavado se repite dos veces. Se concentra la fase orgánica, produciendo 6,7 g de un sólido de color marrón (rendimiento: 58%).

50

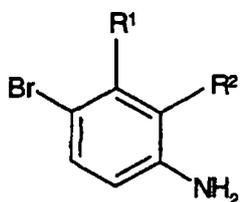
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un derivado de 4-tioalquilbromobenceno de fórmula I



II

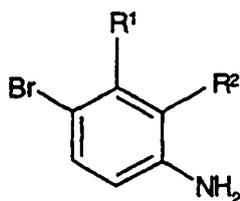
en donde:

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno,

R² es ciano o un radical heterocíclico,

R³ es alquilo C₁-C₆,

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

en la cual R¹ y R² son como se definió anteriormente, con un dialquil disulfuro de fórmula III



III

en presencia de un nitrito y un catalizador en un solvente adecuado y en donde la relación molar del catalizador y el compuesto de fórmula II es de 0,005:1 a 0,05:1.

2. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde el catalizador utilizado es cobre en polvo.

3. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, en donde el cobre en polvo se remueve de la solución de la reacción por medio de la adición de un ácido.

4. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el solvente utilizado es el dialquil disulfuro de fórmula III.

5. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 30 y 100°C.

6. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de nitrito de sodio y ácido sulfúrico.

7. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un nitrito de alquilo C₁-C₆.

8. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R¹ es alquilo C₁-C₆.

9. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 8, en donde R¹ es metilo o etilo.

10. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R² es un anillo heterocíclico.

11. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 10, en donde R² es un anillo de isoxazol, isoxazolina o isoxazolidina.

ES 2 266 246 T3

12. Un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la preparación de los siguientes compuestos:

5 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno

4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilbromobenceno

4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxibromobenceno

10 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etoxibromobenceno

4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbromobenceno

4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-etilbromobenceno

15 4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metoxibromobenceno

4-metiltio-3-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-etoxibromobenceno

20 4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno

4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-etilbromobenceno

4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-metoxibromobenceno

25 4-metiltio-3-(isoxazol-3-il)-2-etoxibromobenceno

4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno

30 4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-etilbromobenceno

4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-metoxibromobenceno

4-metiltio-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-etoxibromobenceno

35 4-metiltio-3-cianobromobenceno

4-metiltio-3-ciano-2-metilbromobenceno.

40 13. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 12 para la preparación de 4-metiltio-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilbromobenceno.

45

50

55

60

65