

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 758**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07C 251/40 (2006.01)

C07C 319/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07104691 .6**

96 Fecha de presentación: **04.05.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1852424**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

54 Título: **Método para la preparación de isoxazolin-3-il-acilbencenos**

30 Prioridad:
11.05.1998 DE 19820722
12.11.1998 DE 19852095

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2012

73 Titular/es:
BASF SE
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es:
Rheinheimer, Joachim;
von Deyn, Wolfgang;
Gebhardt, Joachim;
Rack, Michael;
Lochtman, Rene;
Götz, Norbert;
Keil, Michael;
Witschel, Matthias;
Hagen, Helmut;
Mißlitz, Ulf y
Baumann, Ernst

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 381 758 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

Método para la preparación de isoxazolin-3-il-acilbencenos

Objetos de la presente invención son: un método para la preparación de isoxazolin-3-il-acilbencenos, nuevos productos intermedios y nuevos métodos para la preparación de estos productos intermedios.

- 5 Isoxazolin-3-il-acilbencenos son compuestos valiosos que pueden emplearse en el área fitosanitaria. Por ejemplo, en WO 98/31681 se describen 2-alkuil-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-acilbencenos como sustancias con efecto herbicida.

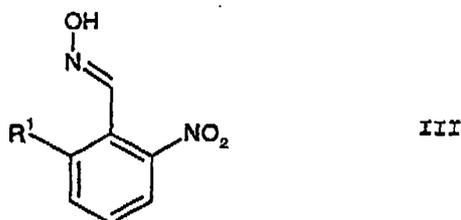
10 El objetivo de la presente invención era proporcionar un método alternativo para la preparación de derivados de benzoilo con sustitución de 3-heterociclilo. El método de preparación de los 2-alkuil-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-acilbencenos o de sus precursores (derivados de 2-alkuil-3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-bromobenceno), descrito en WO 98/31681, no es adecuado para la producción a escala industrial de estos compuestos puesto que la síntesis se efectúa a través de varias etapas y el rendimiento del respectivo producto final, respecto del producto de partida empleado en la primera etapa de síntesis, es relativamente bajo.

La preparación de compuestos o de compuestos intermedios que son estructuralmente similares a los compuestos de la fórmula I es conocida de la literatura:

- 15 De la WO 96/26206 se conoce un método para la preparación de 4-[3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzoil]-5-hidroxipirazoles, en cuyo caso en la última etapa un 5-hidroxipirazol reacciona con un derivado de ácido 3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-benzoico. El derivado de ácido 3-(4,5-Dihidro-isoxazol-3-il)-benzoico necesario para este método es difícilmente accesible y solo a través de una gran cantidad de etapas. En este sentido el método es relativamente costoso y no es económicamente óptimo.
- 20 En la DE 197 09 118 se describe un método para la preparación de ácidos 3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzoicos a partir de 3-brom-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)benceno, compuestos de Grignard y dióxido de carbono.

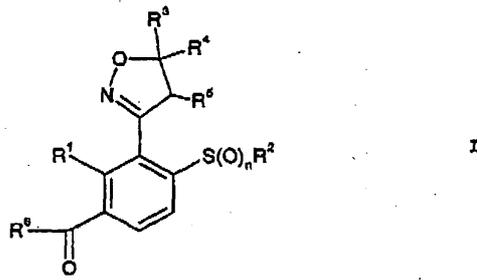
25 De manera sorprendente se encontró que la cantidad de pasos del proceso para la preparación de los derivados de benzoilo con sustitución de 3-heterociclilo puede reducirse en comparación con el método descrito en WO 98/31681, si se efectúa la síntesis mediante compuestos intermedios seleccionados. Además, el método de la invención tiene la ventaja de que el rendimiento total de los productos finales de la fórmula I o también para los productos intermedios X, respecto de las sustancias de partida empleadas, es superior al rendimiento según los métodos descritos en WO 98/31681. Además, los productos intermedios respectivos pueden obtenerse en buen rendimiento en el caso de las etapas de proceso individuales. Además, algunas de las etapas de proceso individuales son ventajosas para la producción industrial de los compuestos intermedios, puesto que hacen posible su preparación rentable y económica. También es ventajoso que las sustancias de partida usadas sean productos químicos fundamentales de fácil preparación que pueden comprarse de varios proveedores independientes de materias primas, incluso en cantidades más grandes. En total, mediante el método de la invención se proporciona un método a escala industrial, rentable, económico y seguro para la preparación de sustancias con efecto herbicida de la fórmula I.

- 35 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula III



donde R¹ significa alquilo de C₁-C₆, así como

El uso de compuestos de la fórmula III para la preparación de compuestos de la fórmula I,



donde los sustituyentes tienen el siguiente significado:

R¹ es alquilo de C₁-C₆,

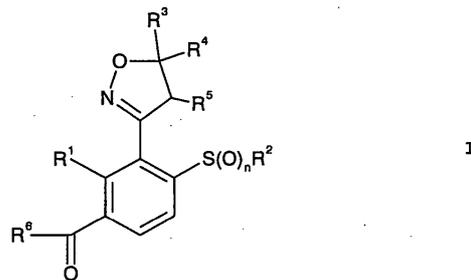
R² es alquilo de C₁-C₆,

5 R³, R⁴, R⁵ significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o R⁴ y R⁵ forman juntos un enlace,

R⁶ significa un anillo heterocíclico,

n es 0, 1 o 2;

También se describe un método para la preparación de los compuestos de la fórmula I



10 donde los sustituyentes tienen el siguiente significado:

R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆,

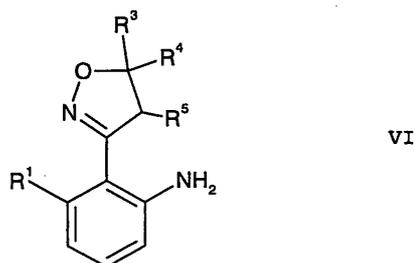
R² es alquilo de C₁-C₆,

R³, R⁴, R⁵ significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o R⁴ y R⁵ forman conjuntamente un enlace,

R⁶ es un anillo heterocíclico,

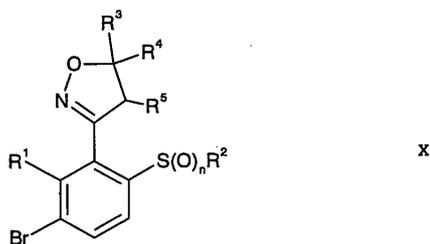
15 n es 0, 1 o 2;

que comprende la preparación de un compuesto intermedio de la fórmula VI,



en la que R¹, R³ - R⁵ tienen los significados arriba indicados.

En los pasos de reacción a continuación, los compuestos de la fórmula VI se convierten en los compuestos correspondientes con sustitución 3-bromo (derivados de bromobenceno) y el grupo amino en el anillo fenilo se transforma en un grupo sulfonilo, por lo cual resultan los compuestos de la fórmula X:



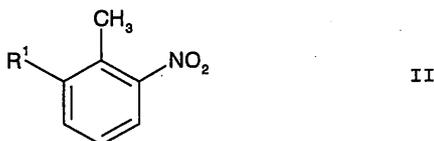
5

Los compuestos de la fórmula X (3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-bromobencenos) representan compuestos intermedios valiosos para la preparación de sustancias activas de la fórmula I. Principalmente, el método de la invención proporciona compuestos I en el último paso de reacción con buen rendimiento. Los compuestos I son adecuados, por ejemplo tal como se describe en las WO 96/26206 y WO 97/35850, como agentes fitosanitarios, principalmente como herbicidas.

10

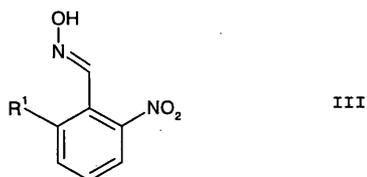
Compuestos de la fórmula I o los compuestos intermedios requeridos para esto, principalmente compuestos de la fórmula VI o X, pueden producirse ventajosamente mediante la combinación de una o varias de las siguientes etapas de proceso a) - g):

a) reacción de un compuesto nitro-o-metil-fenilo de la fórmula II



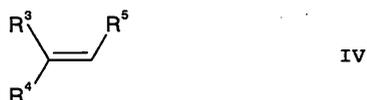
15

en la cual el residuo R¹ tiene el significado mencionado previamente, con un nitrito orgánico R-ONO por la acción de una base para producir una oxima de la fórmula III

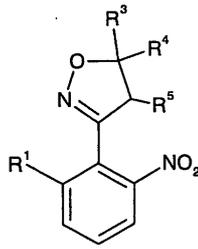


en la que el residuo R¹ tiene el significado mencionado previamente;

20 b) Ciclización de la oxima de la fórmula III con un alqueno de la fórmula IV



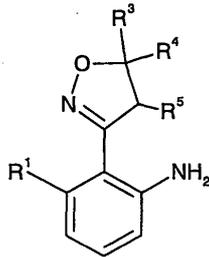
en la que R³ a R⁵ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, en presencia de una base para producir isoxazol de la fórmula V



V

en la que R¹, R³ a R⁵ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

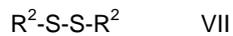
c) Reducción del grupo nitro en presencia de un catalizador para producir anilina de la fórmula VI



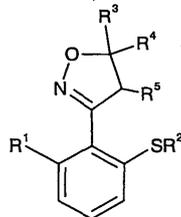
VI

5 en la que R¹, R³ a R⁵ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1,

d) reacción de la anilina de la fórmula VI con un disulfuro de dialquilo de la fórmula VII



en presencia de un nitrito orgánico R-ONO y opcionalmente de un catalizador para producir el tioéter de la fórmula VIII

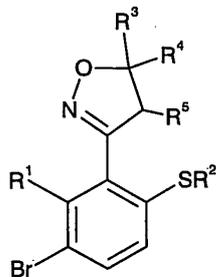


VIII

10

en la que R¹ a R⁵ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

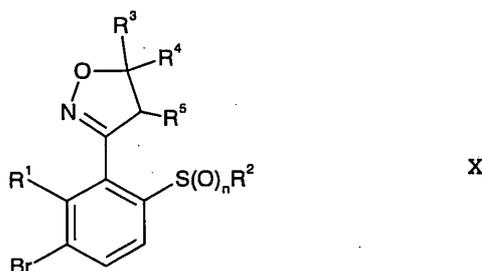
e) Bromación del tioéter de la fórmula VIII con un agente de bromación para producir el bromotioéter de la fórmula IX



IX

en la que R¹ a R⁵ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1;

15 f) Oxidación del bromotioéter de la fórmula IX con un agente de oxidación para producir isoxazoles de la fórmula X



donde n significa los números 1 o 2,

g) opcionalmente reacción de la isoxazolina de la fórmula X con un compuesto de la fórmula R⁶-OH (XI) en presencia de monóxido de carbono, un catalizador y una base para producir los compuestos de la fórmula I.

- 5 El método descrito para la preparación de compuestos X comprende esencialmente una o más de las etapas de proceso a)-f) o en el caso de los compuestos I una o varias de las etapas de proceso a)-g). Preferiblemente se toman en consideración aquellos procesos de reacción que comprenden, o bien una de las etapas de proceso a) o d), o bien ambas etapas a) y d).

- 10 Alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₄ significa en todos los casos un grupo alquilo de cadena recta o ramificado con 1 - 6 o 1 - 4 átomos de C, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo o n-hexilo. Lo análogo es válido para el grupo alcoxi de C₁-C₆.

R¹ significa preferiblemente un grupo alquilo, principalmente grupo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo o n-butilo.

R³, R⁴ o R⁵ significan preferiblemente hidrógeno. R⁴ y R⁵ también pueden representar conjuntamente un enlace, de tal manera que resulten los derivados correspondientes de isoxazol. En este caso R³ es preferiblemente hidrógeno.

- 15 En la definición de R⁶, "anillo heterocíclico" significa un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado con uno, dos o tres átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Preferiblemente son heterociclos con dos átomos de nitrógeno. Principalmente R⁶ significa un residuo de pirazol tal como se describe más detalladamente en WO 98/31681. Preferiblemente se trata en este caso de un pirazol conectado en posición 4 el cual opcionalmente puede estar sustituido por otros residuos los cuales son inertes químicamente en las condiciones de reacción seleccionadas. Como sustituyentes de este tipo del pirazol se toman en consideración, por ejemplo, los siguientes grupos: hidroxilo, oxo, sulfoniloxi, alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆, principalmente alquilo de C₁-C₄ en posición 1. Particularmente preferible R⁶ significa el grupo 1-alquil-5-hidroxi-pirazol-4-ilo, principalmente 1-metil-5-hidroxi-pirazol-4-ilo; 1-etil-5-hidroxi-pirazol-4-ilo.
- 20

- 25 El método de la invención es adecuado principalmente para la preparación de los siguientes compuestos de la fórmula I:

- 30 1-Metil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxi-pirazol,
 1-Etil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxi-pirazol,
 1-Metil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxi-pirazol,
 1-Metil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-propil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxi-pirazol,
 1-Metil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-butil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxi-pirazol.

Compuestos intermedios de la fórmula VI son preferiblemente los siguientes compuestos:

- 35 2-(4,5-Dihidroisoxazol-3-il)-anilina,
 2-(4,5-Dihidroisoxazol-3-il)-3-metilanilina,
 2-(4,5-Dihidroisoxazol-3-il)-3-etilanilina,
 2-(Isoxazol-3-il)-anilina,
 2-(Isoxazol-3-il)-3-metilanilina,
 2-(Isoxazol-3-il)-3-etilanilina.

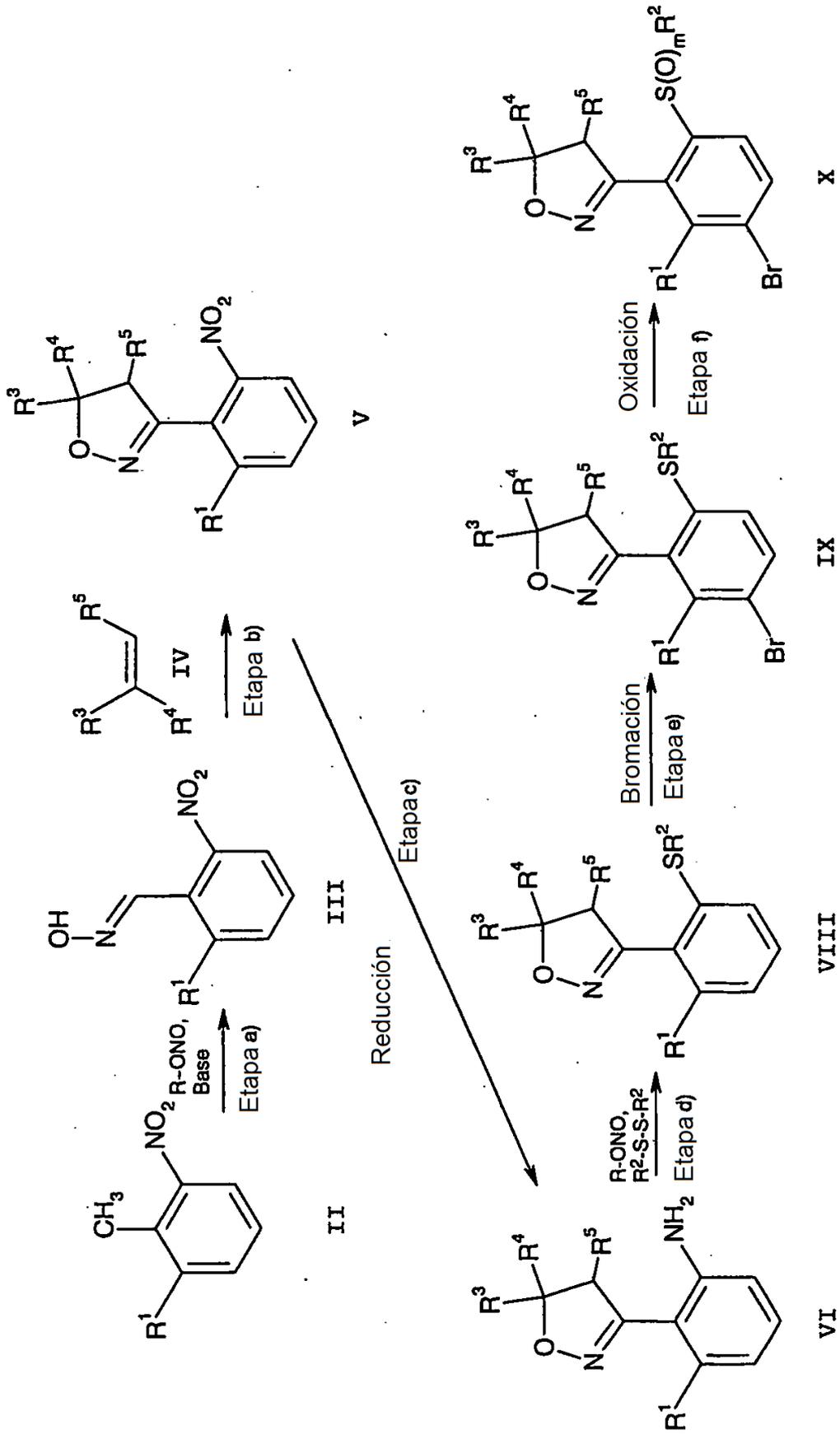
- 40 Compuestos intermedios de la fórmula X son preferiblemente los siguientes compuestos:

- 3-(3-Bromo-2-metil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
 3-(3-Cloro-2-metil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
 3-(3-Bromo-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
 3-(3-Bromo-2-etil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,

- 5 3-(3-Bromo-2-isopropil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
3-(3-Bromo-2-metil-6-etilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
3-(3-Bromo-2-metil-6-propilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
3-(3-Bromo-2-metil-6-butilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
3-(3-Bromo-2-metil-6-pentilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol,
3-(3-Bromo-2-metil-6-hexilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol.

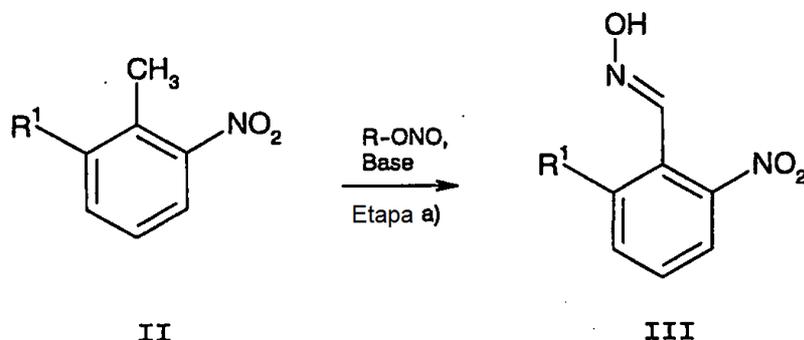
Una secuencia de reacción posible para la preparación de los compuestos X se resume por medio del siguiente esquema general:

Esquema 1:



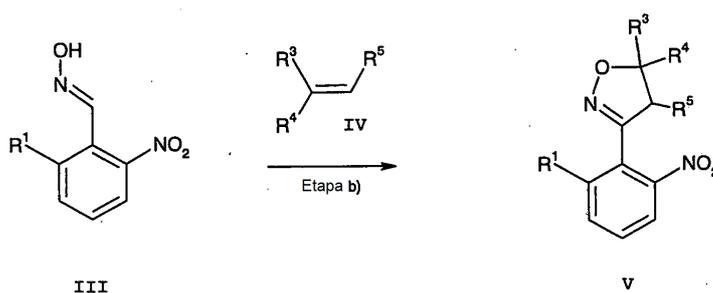
En lo sucesivo se explican en mayor detalle las etapas individuales de reacción.

1. Etapa a)



La reacción se efectúa, por ejemplo, en las siguientes condiciones: como solventes se usan solventes dipolares apróticos dipolares, por ejemplo N,N-dialquilformamida, N,N-dialquil-acetamida, N-metilpirrolidona (NMP), preferible: dimetilformamida (DMF) o NMP. La temperatura es de -60°C hasta la temperatura ambiente; preferible -50 a -20°C. Con el fin de lograr un punto de fusión suficientemente bajo del sistema solvente también pueden emplearse mezclas de solventes como, por ejemplo, con THF. Como nitritos orgánicos R-ONO se emplean alquilnitritos (R = alquilo), preferiblemente nitrito de n-butilo o nitrito de (iso)amilo. Como bases pueden usarse: MOalquilo, MOH, RMgX (M = metal alcalino); preferible metilato de potasio (KOMe), metilato de sodio (NaOMe) o ter.-butilato de potasio (KOtbutilato). Al usar bases de sodio puede adicionarse opcionalmente 1-10 mol-% de alcohol amílico. Las proporciones estequiométricas son, por ejemplo, como sigue: 1 - 4 equivalentes de base, 1 - 2 equivalentes de R-ONO; preferiblemente: 1,5 - 2,5 equivalentes de base y 1-1,3 equivalentes de R-ONO. La adición se efectúa, por ejemplo, según la siguiente secuencia de dosificación: a) se cargan nitro-o-xileno y nitrito y se dosifica la base. b) con el fin de evitar una dosificación sólida de la base, la base puede cargarse en DMF y el nitro-o-xileno/nitrito de butilo se adicionan simultáneamente. La velocidad de dosificación para la adición de la base se efectúa relativamente despacio, de modo que el rendimiento requerido de refrigeración se reduce a un mínimo. El procesamiento se efectúa según uno de los siguientes métodos: a) precipitación del producto mediante incorporación revolviendo en agua. b) precipitar el producto mediante adición de una cantidad suficiente de agua a la mezcla de reacción. La purificación del producto se efectúa extrayendo al revolver con tolueno a temperaturas de 0 a 110°C, preferible a temperatura ambiente.

2. Etapa b)



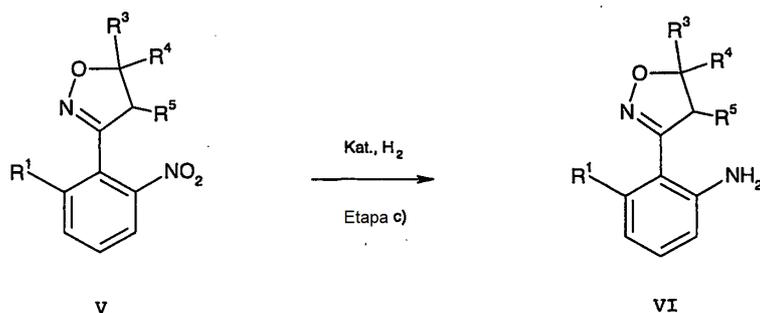
La reacción se efectúa, por ejemplo, mediante las siguientes etapas mecánicas intermedias: transferencia de la oxima III a un derivado de ácido hidroxámico activado, como por ejemplo cloruro de ácido hidroxámico, mediante cloración con un agente de cloración, transformación del derivado de ácido hidroxámico activado en el óxido de nitrilo como, por ejemplo, conversión del cloruro de ácido hidroxámico en presencia de una base en el óxido de nitrilo y cicloadición posterior del alqueno IV al óxido de nitrilo. Esta reacción es un proceso nuevo para la preparación de derivados de isoxazol de la fórmula V. Este proceso proporciona sorprendentemente las isoxazolininas con muy buenos rendimientos. Además se forman solamente pocos subproductos que, además, pueden retirarse relativamente fácil. De esta manera son posibles un aislamiento y una purificación sencillas de los productos finales a gran escala industrial, de tal modo que las isoxazolininas pueden prepararse favorablemente con alta pureza y de manera rentable. La aplicación de los métodos conocidos para la preparación de isoxazolininas hasta ahora era desventajosa puesto que las isoxazolininas podían prepararse a partir de la reacción de las benzaldoximas solo con

rendimientos insatisfactorios. Además, en los procesos conocidos del estado de la técnica con frecuencia se emplean soluciones que contienen hipohaluros de metal alcalino, las cuales conducen a la formación de subproductos de difícil disolución y que contaminan el ambiente. El método de la invención se caracteriza porque puede prescindirse del empleo de soluciones que contienen hipohaluros de metal alcalino y de esta manera el proceso es libre esencialmente de hipohaluros de metal alcalino. La preparación de las isoxazolininas se efectúa, por ejemplo, según el siguiente método: primero se forma cloruro de ácido hidroxámico el cual se convierte en un ciclo con un alqueno mediante la dosificación de la base y opcionalmente a sobre-presión. Estos pasos individuales también pueden combinarse ventajosamente en una reacción "en un pote". Para este fin la reacción se realiza en un solvente adecuado para ambas etapas parciales, por ejemplo un éster carboxílico como acetato de etilo, clorobenceno o acetonitrilo. La preparación de cloruros de ácido hidroxámico con N-clorosuccinimida en DMF se conoce de la literatura (Liu et al., J.Org. Chem. 1980, 45: 3916-3918). Sin embargo, también se encuentra la indicación que las o-nitrobenzaldoximas pueden convertirse en los cloruros de ácido hidroxámico mediante cloración solo con malos rendimientos (Chiang, J.Org. Chem. 1971, 36: 2146-2155). Como reacción secundaria puede esperarse la formación de benzalcloruro. Según el método arriba descrito se encontraron sorprendentemente condiciones que permiten preparar los cloruros de ácido hidroxámico deseados con rendimientos excelentes. Principalmente es ventajoso el uso del cloro, el cual es favorable por su precio.

La reacción se efectúa, por ejemplo, en las siguientes condiciones: solvente: haloalcanos como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno; aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, nitrobenzoceno o xileno; solventes apróticos polares, por ejemplo N,N-dialquilformamidas, - acetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropilurea; tetrametilurea, acetonitrilo, propionitrilo; alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; ácidos carboxílicos como ácido acético o ácido propiónico; ésteres carboxílicos como acetato de etilo. La reacción se realiza a temperaturas de - 40 °C a 100°C; preferible -10 a 40°C o 0 a 30°C. Como agentes de halogenación pueden usarse: N-clorosuccinimida, cloro elemental, preferible cloro. Las proporciones estequiométricas son, por ejemplos de 1-3 equivalentes de agente de halogenación, preferible 1-1,5 equivalentes. La dosificación se efectúa en el caso de cloro mediante introducción, en el caso de la N-clorosuccinimida (NCS) como sólido u opcionalmente en un solvente adecuado. El procesamiento se efectúa, por ejemplo, según el siguiente esquema: a) sin purificación. Se sigue empleando la solución; b) cambio de solvente mediante destilación del solvente; c) adición de agua y extracción del cloruro de ácido hidroxámico con un solvente adecuado. Adicionando bases se forman los óxidos de nitrilo a partir de los cloruros de ácido hidroxámico. Puesto que estos son inestables, el problema a solucionar consiste en encontrar tales condiciones que permitan estabilizar los óxidos de nitrilo y hacerlos reaccionar para producir los productos deseados. Este problema se resuelve de manera sorprendente cuando se seleccionan las siguientes condiciones de reacción: como solventes se usan: haloalcanos como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno; aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, nitrobenzoceno o xileno; solventes apróticos polares, por ejemplo N,N-dialquilformamidas, - acetamidas, N-metilpirrolidona, dimetilpropilurea; tetrametilurea, acetonitrilo, propionitrilo, ésteres carboxílicos como acetato de etilo. Preferiblemente se usan: 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, tolueno, xileno, acetato de etilo o clorobenceno. Las temperaturas para la reacción son de 0 °C a 100 °C, preferible de 0 a 50°C o de 0 a 30 °C.

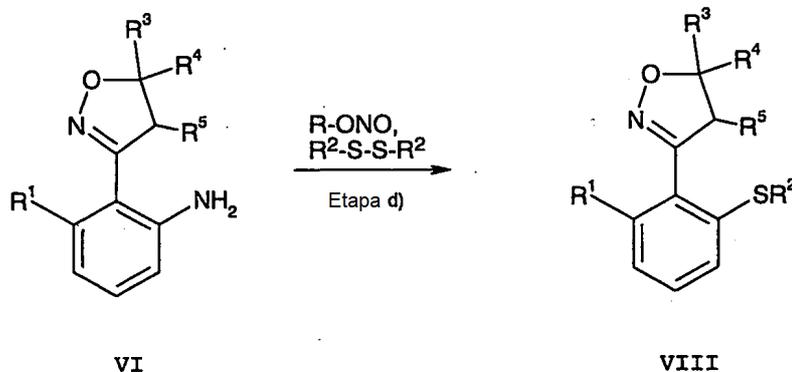
Como bases se emplean: aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, aminas cíclicas como N-metilpiperidina o N,N'-dimetilpiperazina, piridina, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, hidrocarbonatos de metal alcalino, por ejemplo hidrocarbonato de sodio o hidrocarbonato de potasio, carbonatos de metal alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de calcio, hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Se usan preferiblemente: trietilamina, carbonato de sodio, hidrocarbonato de sodio o hidróxido de sodio. Las proporciones estequiométricas son, por ejemplo, de 1-3 equivalentes de base, preferible 1-1,5 equivalentes; 1-5 equivalentes de alqueno, preferible 1-2 equivalentes. La dosificación se efectúa preferiblemente bajo sobre-presión de alqueno adicionando lentamente la base. La reacción se efectúa a presión normal hasta 10 atm, preferible 1 - 6 atm de la presión normal.

3. Etapa c)



Esta reacción es una hidrogenación nueva, quimioselectiva, hasta ahora desconocida, de un grupo nitro junto a una isoxazolina. De manera sorprendente se encontró que en las condiciones de reacción seleccionadas no se disocia el enlace N-O del anillo de isoxazolina. La hidrogenación catalítica de los nitro-compuestos aromáticos para producir las anilinas es conocida desde hace mucho tiempo (véase Houben-Weyl, volumen IV/1c, página 506 y siguientes). Por otra parte también se conoce que el enlace N-O de las isoxazolininas puede disociarse mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo con níquel Raney (Curran et al., Synthesis 1986, 312-315) o paladio (Auricchio et al., Tetrahedron, 43, 3983-3986, 1987) como catalizador. La reacción se efectúa, por ejemplo, en las siguientes condiciones: Como solventes son adecuados aromáticos como benceno, tolueno, xileno; solventes apróticos polares, por ejemplo N,N-dialquilformamidas, - acetamidas, N-metilpirrolidona, dimetilpropilurea; tetrametilurea, ésteres carboxílicos como acetato de etilo, éteres como éter dietílico o metil-ter.butiléter, éteres cíclicos como tetrahidrofurano o dioxano; alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, o isopropanol, ácidos carboxílicos como ácido acético o ácido propiónico. Preferiblemente se usan los siguientes solventes: acetato, tolueno, xileno, metanol. La reacción se efectúa a temperaturas de -20 °C a 100°C; preferible de 0 a 50°C, particularmente preferible de 0 a 30 °C. Como catalizador se usa un catalizador de platino o de paladio sobre un soporte de carbón activado a un contenido 0,1 a 15 % en peso, respecto del soporte de carbón activado. Al usar el catalizador de paladio éste puede reforzarse con azufre o selenio con el fin de obtener una mejor selectividad. Se prefiere platino/carbón activado o paladio / carbón activado con un contenido de Pt o de Pd de 0,5 - 10 % en peso. Para la reacción, las proporciones estequiométricas son, por ejemplo, como siguen: 0,001 a 1 % en peso de platino o de paladio respecto del nitro-compuesto; preferiblemente 0,01 a 1 % en peso de platino. La dosificación de la adición de hidrógeno se efectúa continuamente o discontinuamente, preferible discontinuamente, preferible de manera discontinua presión normal hasta 50 atm, preferible presión normal hasta 10 atm. El procesamiento de la mezcla de reacción se efectúa separando el catalizador por filtración. Opcionalmente el catalizador también puede emplearse nuevamente. El solvente se retira por destilación. Para la siguiente reacción en la próxima etapa el producto puede usarse directamente sin purificar más. En caso de necesidad el producto puede seguir purificándose. La purificación de producto se efectúa, por ejemplo, según el siguiente esquema: si se requiere, la anilina puede purificarse recogiendo en ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico diluido, extrayéndola con un agente de extracción orgánico adecuado, por ejemplo haloalcanos como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno o xileno, éteres como éter dietílico o éter metil-ter.butilético, ésteres carboxílicos como acetato de etilo y se liberan nuevamente usando una base.

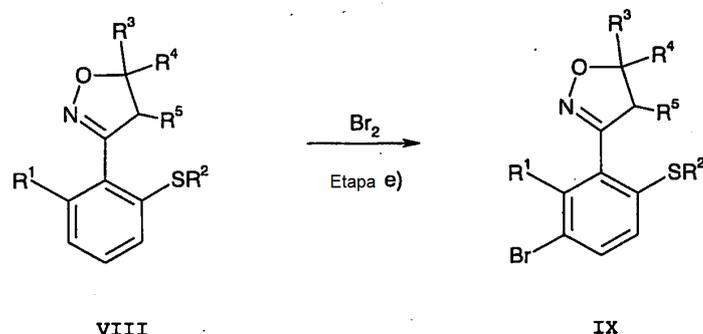
4. Etapa d)



La reacción se efectúa en las siguientes condiciones: como solventes se usan por ejemplo: haloalcanos como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, nitrobenzono o en exceso de disulfuro de dialquilo como solvente. Se prefiere emplear un exceso del disulfuro de dialquilo como solvente. La temperatura para la reacción es de 40 °C a 150°C; p referible 50 a 100°C, particularmente preferible 60 a 90 °C. Como reactivos se emplean nitritos orgánicos (R-ONO), como por ejemplo nitritos de alquilo, preferible nitrito de n-butilo, nitrito de (iso)amilo, nitrito de ter-butilo. R significa en este caso un residuo cualquiera, orgánico y químicamente inerte, el cual no influye la propia reacción. R es, por ejemplo, un grupo alquilo de C₁-C₆ o de alqueno de C₂-C₆. En la reacción de los compuestos, las proporciones estequiométricas son, por ejemplo, como siguen: 1-3 equivalentes de nitrito de alquilo, preferible 1-1,5 equ. De nitrito de alquilo. Como catalizadores pueden usarse: polvo de cobre, cobre elemental en otra forma, como por ejemplo virutas, alambre, gránulos, granos partidos, varillas; sales de cobre I, por ejemplo cloruro de cobre I, bromuro de cobre I o yoduro de cobre I, sales de cobre II o yodo elemental, particularmente preferible cobre en polvo. Al realizar la reacción en solvente se emplean 1-3 equivalentes de disulfuro de dialquilo, preferiblemente 1-2 equivalentes. En una forma preferida de realización se emplea en exceso el disulfuro de dialquilo como solvente y a continuación se recupera mediante destilación. Para seguir reaccionando, el producto puede emplearse sin purificación adicional. Opcionalmente también puede

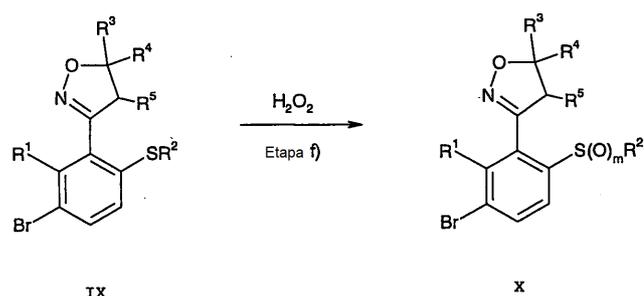
efectuarse previamente una purificación de producto mediante destilación o cristalización con ayuda de solventes adecuados, como por ejemplo de éter diisopropílico.

5. Etapa e)



5 La bromación se efectúa de manera análoga al método descrito en la WO 98/31676. Como solvente es ventajoso el ácido acético.

6. Etapa f)



10 La oxidación se efectúa de manera análoga al método descrito en la WO 98/31676 (compárese página 8 renglón 32 hasta página 11, renglón 25).

7. Etapa g)

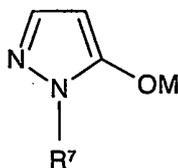
15 La conversión subsiguiente de manera opcional del compuesto de la fórmula X en compuestos de la fórmula I se efectúa adicionando R⁶-OH (XI) en presencia de monóxido de carbono y de un catalizador adecuado y de una base. Para el caso en que R⁶ representa un anillo pirazol o pirazolona, opcionalmente sustituido, la reacción se efectúa preferentemente con catalizadores que contienen paladio, como por ejemplo catalizador de Pd(0) o cloruro de paladio (II) bis-trifenilfosfina.

El método mencionado en la etapa g) es un método nuevo y ventajoso para la preparación de compuestos de la fórmula I, los cuales se obtienen a partir de derivados de halofenilo X mediante acilación o carboxilación con heterociclos sustituidos con hidroxilo de la fórmula R⁶-OH (XI).

20 De la EP-A 344 775 se conoce un método para la preparación de 4-benzoil-5-hidroxi-pirazoles en una etapa, en cuyo caso la síntesis se efectúa a partir de bromobencenos y 5-hidroxi-pirazoles en presencia de monóxido de carbono, base y catalizador. El residuo de benzoilo de la molécula objetivo puede tener los siguientes sustituyentes en posición 3: alcoxicarbonilo, alcoxilo, alcoximetilo. Estos sustituyentes son válidos como relativamente estables o inertes y permiten condiciones de reacción drásticas según los ejemplos de realización. Por lo contrario, la
25 preparación de benzoil-5-hidroxi-pirazoles que tienen sustituyentes menos estables en posición 3, como es el caso, por ejemplo, para el residuo de isoxazol o isoxazolona, no se describe en la EP 0 344 775 con respecto a las condiciones de reacción drásticas. El residuo de isoxazol o isoxazolona es válido principalmente respecto de sus propiedades redox como un residuo muy sensible. Una desventaja del método conocido de EP-A 344 775 está fundamentada además en que el 5-hidroxi-pirazol siempre se emplea en gran exceso.

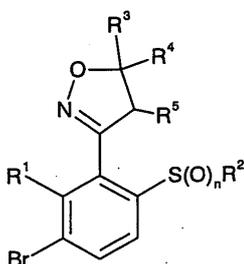
En lo sucesivo el método se explica por medio del ejemplo con $R^6 =$ pirazol (XI.a) como heterociclo. Aunque fundamentalmente también pueden usarse otros compuestos heterocíclicos, tal como se definió al inicio.

El método se realiza preferiblemente de tal manera que un hidroxipirazol de la fórmula XI.a



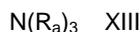
XI.a

- 5 en la que R^7 representa alquilo de C_1-C_6 y M representa hidrógeno o un átomo de metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio, y un bromobenceno de la fórmula X,



X

- 10 en la que R^1 a R^5 poseen el significado previamente mencionado, en presencia de monóxido de carbono, un catalizador de paladio, opcionalmente al menos un equivalente molar de una sal de potasio y opcionalmente al menos un equivalente molar de una amina terciaria de la fórmula XIII,



en la que uno de los residuos R_a puede representar fenilo o naftilo y los residuos restantes R_a significan alquilo de C_1-C_6 , se hacen reaccionar entre sí a temperaturas de 100 a 140°C y una presión de 1 a 40 kg/cm^2 .

- 15 En una forma preferida de realización del método se emplean el 5-hidroxipirazol XI.a y el derivado de bromobenceno X en una proporción molar de 1 a 2.

Como 5-hidroxipirazoles XI.a es preferible emplear aquellos compuestos en los que R^7 significa alquilo de C_1-C_6 , principalmente metilo o etilo.

- 20 Son conocidos los 5-hidroxipirazoles (o pirazolinonas) de la fórmula XI.a usados como materiales de partida y pueden prepararse según métodos conocidos per se (compárense EP-A 240 001, WO 96/26206 y J. Prakt. Chem. 315 (1973) página 382).

- 25 El 5-hidroxipirazol XI.a se emplea por lo regular respecto del derivado de bromobenceno X de manera equimolar o en exceso. Por razones de economía es práctico impedir un exceso mayor de 5-hidroxipirazol. En las condiciones de reacción de acuerdo con la invención, en el caso de un planteamiento estequiométrico se obtienen los mismos rendimientos que usando un exceso de 5-hidroxipirazol. Esto fue sorprendente pues en todos los ejemplos del método descrito en EP-A 344 775 se trabajó con un gran exceso de 5-hidroxipirazol. En el método de la invención se ajusta preferentemente una proporción molar de 5-hidroxipirazol a bromobenceno de 1 a 2 y principalmente preferible de 1,0 a 1,2.

Por encima de 140°C ocurre una descomposición, por debajo de 100°C la reacción se detiene. Por lo tanto se opera en general en un rango de temperatura de 100 a 140°C y preferentemente de 110 a 130°C.

- 30 De manera sorprendente se encontró que la presión alta, requerida usualmente para la reacción, en el rango de hasta 150 kg/cm^2 (compárense para esto los datos en EP 0 344 775) puede reducirse a un valor de máximo hasta 40 kg/cm^2 , preferible hasta 20 kg/cm^2 o también hasta 10 kg/cm^2 , sin que esto conduzca a perjudicar las condiciones de reacción, como temperatura de reacción o tiempo de reacción o a una disminución de rendimiento. La presión de reacción es preferiblemente de al menos 3 kg/cm^2 , principalmente de al menos 5 kg/cm^2 . A manera de ejemplo se consideran los siguientes rangos de presión: 1-40 kg/cm^2 , 5-20 kg/cm^2 o 10 - 20 kg/cm^2 , principalmente 3 - 10 y particularmente preferible 5 - 8 kg/cm^2 .
- 35

Esta disminución de la presión es particularmente ventajosa para el proceso de preparación a escala industrial puesto que de esta manera pueden cumplirse los mínimos requisitos de seguridad respecto de los recipientes a presión usados. De esta manera puede prescindirse del uso costoso de recipientes a alta presión. El método de preparación descrito en g) se caracteriza por lo tanto en una alta medida por la seguridad y economía.

5 Además, se encontró de manera sorprendente que los compuestos de paladio empleados como catalizador en las condiciones de proceso seleccionadas se obtienen en su mayor parte como paladio elemental y pueden separarse de manera sencilla mediante filtración de la mezcla de reacción. Una concentración complicada y costosa de la solución de reacción que contiene paladio para la eliminación posterior y una eventual incineración de los residuos puede de esta manera omitirse en gran medida. De esta manera los costes de reciclaje se reducen. El tamaño de poro del paladio obtenido es de 1 - 10 μm , principalmente de 1 - 4 μm . El paladio filtrado de esta manera puede procesarse a costes favorables para obtener nuevamente los respectivos compuestos de paladio, como por ejemplo cloruro de paladio, puesto que los costes de reciclaje dependen de la concentración del paladio.

10 Como solvente para la reacción en la etapa de proceso g) pueden servir nitrilos como benzonitrilo y acetonitrilo, amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, tetra-alkuil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -ureas o N-metilpirrolidona y preferentemente éteres como tetrahidrofurano, éter metil-ter.-butílico. Principalmente se prefieren éteres como 1,4-dioxano y dimetoxietano como solventes.

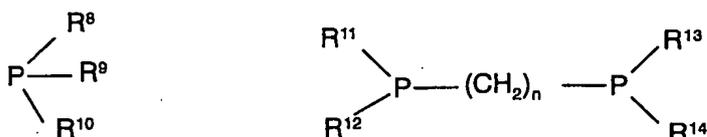
20 Como catalizadores son adecuados los complejos de ligando de paladio en los que el paladio se encuentra en el grado de oxidación 0, paladio metálico que puede estar opcionalmente sobre un soporte, y preferentemente sales de paladio (II). La reacción con sales de paladio (II) y paladio metálico se realiza preferentemente en presencia de ligandos complejos.

Como complejo de ligando de paladio (0) se toma en consideración, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfano)paladio.

Paladio metálico se encuentra preferentemente sobre un soporte como, por ejemplo, carbón activado, dióxido de silicio, óxido de aluminio, sulfato de bario o carbonato de calcio. La reacción se realiza preferentemente en presencia de ligandos de complejos como, por ejemplo, trifenilfosfano.

25 Como sales de paladio(II) son adecuadas, por ejemplo, acetato de paladio y cloruro de paladio. Preferiblemente se opera en presencia de ligandos de complejo como, por ejemplo, trifenilfosfano.

Ligandos de complejo adecuados para los complejos de ligando de paladio, o en cuya presencia se realiza preferentemente la reacción con paladio metálico o sales de paladio (II), son fosfanos terciarios, cuya estructura se representa mediante las siguientes fórmulas:



30 donde n significa los números 1 a 4 y los residuos R^8 a R^{14} representan alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_2$ o preferentemente arilo. Arilo representa, por ejemplo, naftilo y opcionalmente fenilo sustituido como, por ejemplo, 2-tolilo y principalmente fenilo no sustituido.

35 La preparación de las sales complejas de paladio puede efectuarse de una manera conocida por se a partir de sales de paladio disponibles comercialmente, como cloruro de paladio o acetato de paladio y del fosfano correspondiente como, por ejemplo, trifenilfosfano o 1,2-bis(difenilfosfano)etano. Una gran parte de las sales complejas de paladio también está disponible comercialmente. Sales preferidas de paladio son cloruro de [(R)(+)-2,2'-bis(difenilfosfano)-1,1'-binaftil]paladio(II), acetato de bis(trifenilfosfan)paladio(II) y principalmente cloruro de bis(trifenilfosfan)paladio(II).

40 El catalizador de paladio se emplea por lo regular en una concentración de 0,05 a 5 % molar, y preferiblemente 1-3 % molar.

Las aminas $\text{N}(\text{R}_a)_3$ de la fórmula XIII adecuadas para el método son aminas terciarias como, por ejemplo, N-metilpiperidina, etilidiisopropilamina, 1,8-bisdimetilaminonaftalina o principalmente trietilamina.

45 Como sales de potasio son adecuados, por ejemplo, fosfato de potasio, cianuro de potasio y principalmente carbonato de potasio. El contenido de agua de la sal de potasio debe ser ventajosamente bajo. Por esto, por lo regular el carbonato de potasio se secó antes del empleo a al menos 150°C .

La cantidad de sal de potasio empleada es ventajosamente de al menos 1 equivalente molar. De otra manera, la reacción se vuelve lenta o el reordenamiento de Fries que tiene lugar en el intermedio no transcurre de manera completa y se obtienen derivados de pirazol O-acilados. Se prefiere emplear respectivamente 2 a 4 equivalente molares y principalmente preferible 2 equivalente molares de sal de potasio respecto del bromobenceno III.

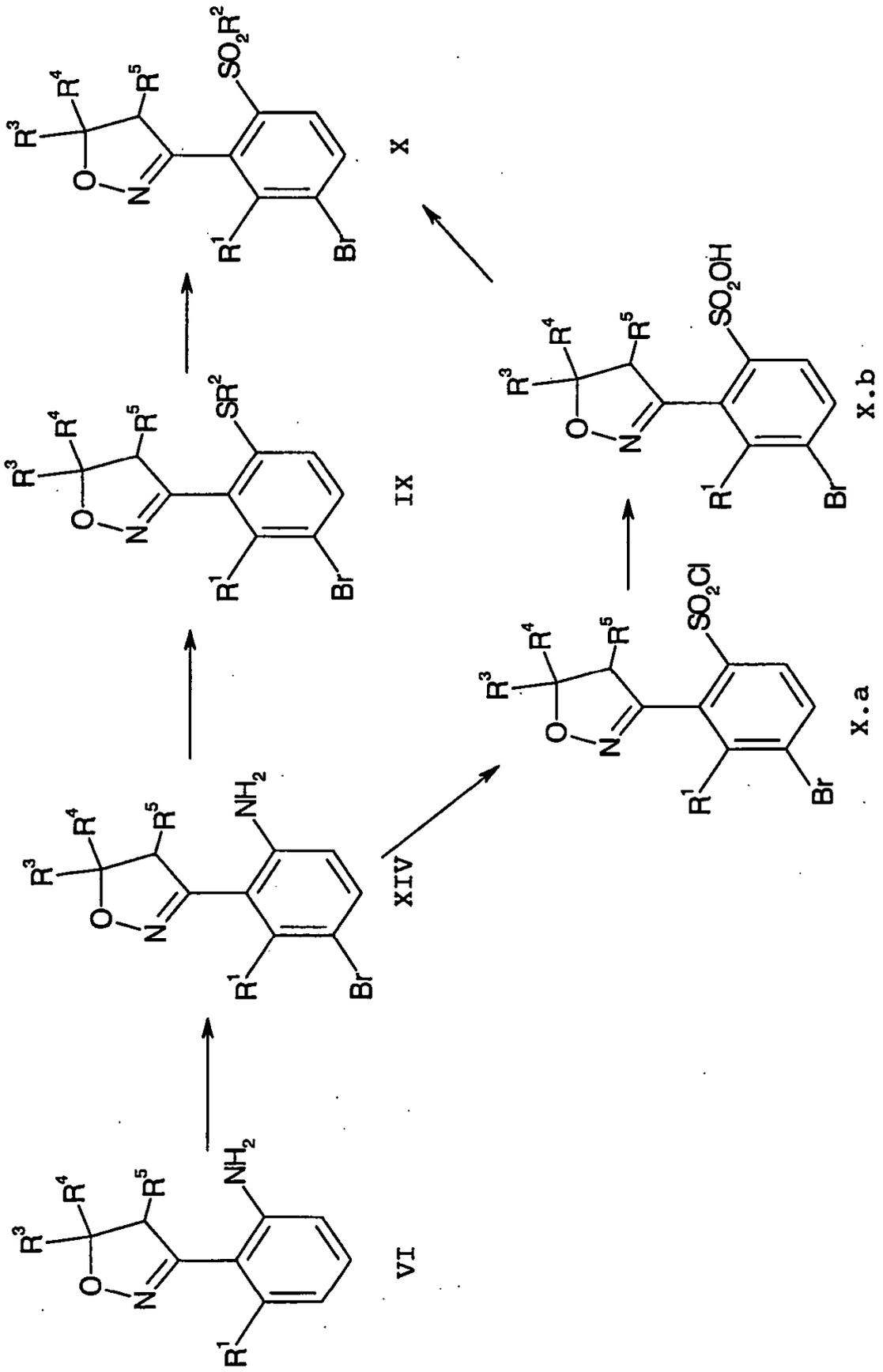
- 5 A la mezcla de reacción se adiciona preferiblemente, además de la sal de potasio, una amina $N(R_a)_3$ de la fórmula XIII, en la que uno de los residuos R_a puede representar fenilo o naftilo y los demás residuos R_a significan alquilo de C_1-C_6 . Preferentemente se emplean 1 a 4 equivalentes molares y principalmente preferible 2 equivalentes molares de la amina XIII respecto del bromobenceno X.

- 10 Para el procesamiento, la solución de reacción se introduce por lo regular en agua. Si la reacción se realiza en un solvente miscible con agua, como el 1,4-dioxano, puede ser ventajoso retirar previamente el solvente de manera parcial o total de la mezcla de reacción, opcionalmente a presión reducida. La mezcla de reacción alcalina, acuosa, es separada opcionalmente de los componentes sólidos y a continuación se ajusta a un pH de 2,5 a 4,5, preferiblemente de 3,5, acidificando con un ácido mineral como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en cuyo caso el producto de valor se precipita casi completamente. Principalmente, el residuo de isoxazolina es susceptible de hidrólisis. Los valores de pH menores a 2 deben evitarse preferentemente en el método para la preparación de benzoilpirazoles que tienen este residuo.

- 20 Para la acilación en el paso de método g) se seleccionan las siguientes condiciones de proceso: Solvente: dioxano o mezclas de dioxano y acetonitrilo. Temperatura: entre 110 - 130 °C. Presión: 5 - 8, preferentemente aproximadamente 6 kg/cm². Catalizador: cloruro de paladio (II). Proporción molar de los compuestos hidroxilo heterocíclicos (como, por ejemplo, 5-hidroxipirazol) a los derivados de bromobenceno es de 1 a 2 y principalmente preferible de 1,0 a 1,2.

En el esquema 2 se muestra una ruta de síntesis posible para los derivados de bromobenceno del tipo de la fórmula X.

Esquema 2:

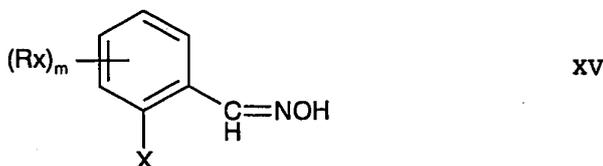


La bromación de compuestos de la fórmula VI se efectúa de manera similar como la bromación directa de anilinas. El tetrabutilamonio-tribromuro se emplea como reactivo; en algunos casos puede lograrse una monobromación selectiva en posición para hacia la función amino (Berthelot et al., Synth. Commun. 1986, 16: 1641). Un problema general en tales bromaciones es, sin embargo, la formación de productos poli-bromados (Bull.Chem.Soc.Jpn. 1988, 61: 597-599). Por ejemplo, en el caso de la reacción de VI con bromuro de tetrabutilamonio en una mezcla metanol/agua y carbonato de calcio como base, se obtiene una mezcla de producto, el cual contiene cerca de 25% de subproducto dibromado. La separación de la mezcla de producto también es principalmente crítica cuando están presentes residuos de isoxazol o isoxazolina como sustituyentes, los cuales se consideran lábiles respecto de sus propiedades redox en las condiciones de reacción seleccionadas.

Ahora se han encontrado condiciones que permiten preparar el producto deseado XIV con buenos rendimientos sin la formación de subproductos bromados en mayor grado. Según las condiciones de reacción de la invención como reactivo se emplea preferiblemente tetrabutilamonio-tribromuro. Como solvente se usan haloalcanos como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, nitrilos alifáticos como acetonitrilo, preferiblemente acetonitrilo. Como base se usa preferiblemente carbonato de potasio. Los productos intermedios bromados XIV pueden transformarse entonces de diferentes maneras en los isoxazol-3-il-bromobencenos X de la invención. Las etapas para la preparación de compuestos IX de XIV o compuestos X de IX pueden producirse según métodos ya indicados arriba.

De manera alternativa las anilinas también pueden transferirse primero en los sulfocloruros X.c (véase Houben-Weyl, vol. IX, páginas 579-580). Estas pueden convertirse en las alquilsulfonas mediante reducción de los sulfocloruros por ejemplo, con sulfito de sodio mediante la etapa de los ácidos sulfínicos (véase Houben-Weyl, vol. IX, pág. 306-307) y alquilación posterior (véase Houben-Weyl, vol. IX, pág. 231-233). Ambos pasos pueden combinarse ventajosamente en una "reacción de un pote". La ventaja de esta síntesis se encuentra en el uso de materias primas favorables para la introducción de grupos alquilsulfonylo.

El paso de oximación de toluenos sustituidos, usado en el paso a) del proceso es un nuevo y ventajoso método para convertir los derivados de tolueno en benzaldoximas. Este método es adecuado fundamentalmente para la preparación de benzaldoximas de la fórmula XV



en la cual los residuos tienen los siguientes significados:

X es NO₂, S(O)_nRy,

Rx es cualquier residuo inerte;

Ry es un residuo inerte cualquiera;

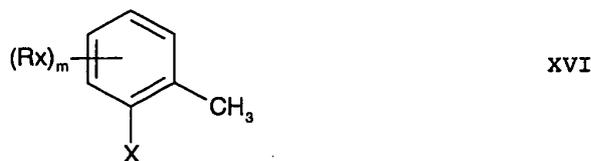
m es 0, 1, 2, 3 o 4,

n 0, 1 o 2.

Rx, Ry son residuos orgánicos cualesquiera que pueden ser iguales o diferentes y son químicamente inertes en las condiciones de reacción seleccionadas. A manera de ejemplo pueden mencionarse para Rx: halógeno, como por ejemplo cloro, bromo o yodo; carboxilo; carboxamida; N-alquil-carboxamida y N,N-dialquil-carboxamida; fenilo; alquilo de C₁-C₆, como por ejemplo metilo, etilo; alcoxi de C₁-C₆; alquiltio de C₁-C₆ u otros residuos. Para el caso en que m>1, Rx puede ser respectivamente iguales o diferentes. Preferiblemente Rx tiene el mismo significado que R¹ y representa -CH=NOH ubicada en posición orto hacia el grupo oxima. Principalmente m significa el número 2, en cuyo caso uno de los sustituyentes Rx tiene el mismo significado que R¹, y el segundo sustituyente Rx representa un átomo de halógeno que se ubica preferentemente en posición meta hacia el grupo oxima. Ry significa preferiblemente alquilo de C₁-C₆, por ejemplo metilo, etilo, propilo.

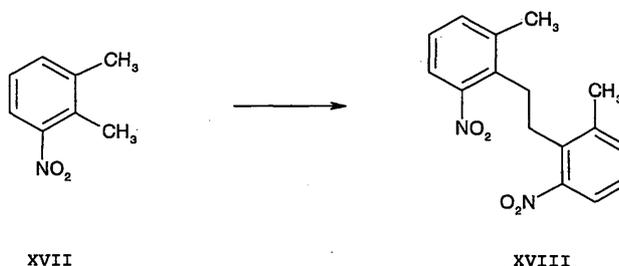
Compuestos XV preferidos son aquellos en los que X significa el grupo SO₂-Ry, y m es el número 2. En este caso uno de los residuos Rx es preferiblemente halógeno (por ejemplo, bromo o cloro) y está ubicado en la posición meta hacia el grupo oxima. El segundo residuo Rx es preferiblemente alquilo de C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo) y se encuentra ubicado en posición orto hacia el grupo oxima.

Compuestos de la fórmula XVI (o-nitrotolueno o o-alkilsulfoniltolueno)



en la que los sustituyentes tienen el significado arriba indicado, reaccionan con un nitrito orgánico de la fórmula general R-O-NO, tal como se definió ya, por la acción de una base.

- 5 La nitrosación de o-nitrotolueno se describe en la literatura (Lapworth, J Chem.Soc. 1901, 79: 1265). Sin embargo, en este trabajo temprano también se menciona ya un subproducto dimérico. Trabajos más tardíos describen entonces solo todavía la preparación de productos diméricos en las mismas condiciones de reacción [Das et al., J.Med.Chem. 1970, 13: 979]. La repetición del ensayo descrito en la literatura con o-nitrotolueno muestra que se forma realmente la 2-nitrobenzaloxima en pequeña cantidad.
- 10 La transferencia de las condiciones descritas al 3-nitro-o-xileno proporciona exclusivamente dímero XVIII.



- 15 Incluso para adiciones de Michael, que transcurren en condiciones similares, en la literatura se encuentra la indicación de que no llegan al 3-nitro-o-xileno (Li, Thottatilo, Murfi, Tetrahedron Lett. 1994, 36: 6591). Po lo tanto, según lo descrito previamente era inesperado que de 2-nitrotoluenos 6-sustituidos pudieran prepararse benzaldoximas con rendimientos excelentes. Además, se encontró de manera sorprendente que los sulfonatos de alquilo (X = SO₂Ry) también puedan oximarse en el grupo metilo orto-ubicado. Los compuesto preparados según el método de la invención representan productos intermedios importantes para la preparación de sustancias activas en productos fitosanitarios (WO 98/31681).

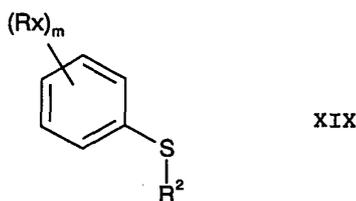
La reacción se efectúa preferentemente en las siguientes condiciones: como solvente se usan:

- 20 Solventes apróticos dipolares, por ejemplo N,N-dialquilformamida, N,N-dialquilacetamidas, N-metilpirrolidona, preferible DMF, NMP. La temperatura es de - 60 °C hasta temperatura ambiente; preferible - 50 a - 20 °C. Como nitrito o nitrito de alquilo se usa preferiblemente nitrito de n-butilo, nitrito de (iso)amilo. Como bases son adecuados: (M = metal alcalino): MOalquilo, MOH, RMgX; preferible KOMe, NaOMe, KOtbutilato. Al emplear bases de sodio preferiblemente se adicionan 1 - 10 % molar de alcohol amílico. La estequiometría es como sigue: 1-4 equivalentes de base, 1 - 2 equivalentes de RONO; preferible: 1,5 - 2,5 Equ. de base, 1 - 1,3 Equ. de RONO (es decir, un nitrito orgánico). La secuencia de dosificación: a) cargar nitro-o-xileno y nitrito y dosificar la base. b) con el fin de impedir una dosificación sólida de la base la base puede cargarse en DMF y adicionarse simultáneamente nitro-o-xileno/nitrito de butilo. Un tiempo de dosificación prorrogado de la base es ventajoso para reducir la potencia requerida de refrigeración.
- 30 El procesamiento se efectúa, por ejemplo, tal como sigue: a) precipitación por extracción revolviendo en agua/ácido. b) precipitación adicionando una cantidad suficiente de agua/ácido. Como ácido pueden servir ácidos minerales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico o también ácidos carboxílicos como ácido acético. Purificación de producto: extrayendo mientras se revuelve con tolueno de 0 a 110°C, preferible a temperatura ambiente.
- 35 Si la reacción se realiza a temperatura más alta (-10 a 0°C) y a continuación a temperatura ambiente se sigue revolviendo, los benzonitrilos se obtienen directamente después del procesamiento. Además, la función aldehído se libera de las benzaldoximas de la fórmula XV en presencia de un catalizador ácido y de un aldehído alifático, por ejemplo una solución acuosa de formaldehído. Como solvente son adecuados los haloalcanos, como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, nitrobenzeno, o xileno,
- 40 solventes apróticos polares, por ejemplo N,N-dialquilformamida, - acetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropileneurea;

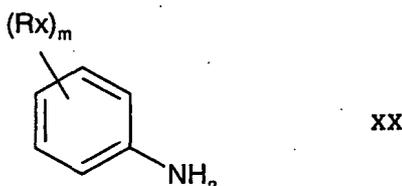
tetrametilurea, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo o acetona, opcionalmente adicionando agua. Particularmente ventajosa es acetona acuosa (1 a 20% de agua), mezclas de dioxano/agua y mezclas de tetrahidrofurano/agua. La reacción se efectúa a temperaturas desde temperatura ambiente hasta reflujo del solvente, preferible 30 a 70°C. Como ácidos son adecuados los ácidos minerales, como ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, intercambiadores iónicos ácidos como Amberlyst 15 o Dowex 50W x 8.

En el caso de los compuestos de la fórmula XV, el grupo de oxima -CH=NOH puede convertirse en los aldehídos correspondientes (-CHO) o también en los nitrilos correspondientes (-CN). Estos compuestos son bloques de construcción importantes para la preparación de sustancias activas de la fórmula I (compárese WO 98/31681).

El paso de tioalquilación usado en el paso de proceso d) del proceso de la invención es un proceso nuevo y ventajoso para convertir derivados de anilina en derivados de tioéter (tioalquilación de derivados de anilina). Básicamente el método es adecuado para la preparación de tioéteres de la fórmula XIX



en cuyo caso Rx representa un residuo inerte cualquiera, m es un número de 0-5 y R² representa un grupo alquilo de C₁-C₆, caracterizado porque se hace reaccionar una anilina de la fórmula general XX



con un disulfuro de dialquilo de la fórmula general VII



en presencia de un catalizador. Como catalizador se usa preferiblemente cobre en polvo, principalmente polvo de cobre con un tamaño de grano de menos 70 µm, o cobre elemental en otra forma, como por ejemplo viruta, alambre, gránulos, granos partidos o varillas.

En los compuestos de la fórmula XIX y XX, Rx significa un residuo cualquiera que es inerte químicamente en las condiciones de reacción seleccionadas durante la reacción con compuestos de la fórmula VII. En este sentido para Rx se consideran, por ejemplo, los siguientes grupos: hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio o residuo heterocíclico, como se indicó al principio en la definición de R⁶. Un residuo heterocíclico es principalmente un anillo heterocíclico de 5 miembros, saturado, parcialmente saturado o aromático, sin sustituir o sustituido con alquilo, del grupo de las isoxazolinas, isoxazoles, tiazolinas, tiazoles, oxazoles, pirazoles. Los compuestos de la fórmula XIX y XX pueden tener uno o varios, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes Rx, que pueden ser iguales o diferentes.

Rx significa preferible un grupo alquilo de C₁-C₆, por ejemplo metilo, etilo, propilo. m significa preferiblemente el número 1 o 2. Si m significa el número 1, Rx está ubicado preferiblemente en posición orto o meta hacia el grupo -S-R² (en el caso de los compuestos XIX) o hacia el grupo amino (en el caso de los compuestos XX). Si m significa el número 2, el segundo residuo Rx está preferiblemente en posición orto y meta hacia el grupo -S-R² o hacia el grupo amino.

Tioéteres de la fórmula XIX son productos intermedios valiosos para la preparación de sustancias activas en la industria química, por ejemplo para la preparación de productos fitosanitarios (por ejemplo WO 96/11906; WO 98/31676) o para la preparación de medicamentos. Un método usado con frecuencia para introducir funciones alquiltio es el intercambio de un halógeno (EP 0 711 754). Sin embargo, la desventaja del método descrito allí reside en que se restringe a aromáticos que están sustituidos por residuos fuertemente electrofílicos. Además, con frecuencia en la preparación se requieren altas temperaturas. En estas condiciones de reacción se convierten otros grupos funcionales susceptibles de manera que resultan mezclas de reacción complejas cuya purificación es

compleja y costosa, o en ciertas circunstancias ya no es posible en absoluto una remoción de las impurezas. Además de esto, los productos precursores adecuados no siempre están adecuados comercialmente.

5 Para la preparación de sulfuros de arilalquilo a partir de anilinas se conocen métodos que tienen, no obstante, desventajas serias. Por ejemplo, la reacción de Sandmeyer requiere el uso de cantidades equimolares de alquiltioato de cobre (Baleja, Synth. Commun. 1984, 14: 215-218). Los rendimientos alcanzados se encuentran de manera típica solo en el rango de 20 a 60%.

10 Otros método descrito es la reacción de aminas aromáticas con nitritos de alquilo en sulfuro de dialquilo en exceso (Giam et.al.J. Chem.Soc. Chem. Commun. 1980, 756-757). En este caso un problema es que ocurren reacciones secundarias parcialmente en una medida considerable, las cuales conducen a malos rendimientos y a un alto coste en la purificación del producto. Además se observó que al realizar la reacción en un diluyente inerte, después de una fase de inducción inició una reacción muy vigorosa y difícil de controlar, lo cual excluye una aplicación industrial. La tarea consistía en encontrar un método de producción de tioéteres alternativo. Con ayuda del método de producción de la invención pueden prepararse ventajosamente alquiltioéteres a partir de anilinas. El proceso hace posible una producción sencilla, rentable y eficiente tomando en consideración los puntos de vista ecológicos y económicamente ventajosos.

15 La reacción de la anilina se efectúa con un disulfuro de dialquilo y un nitrito R-ONO según el esquema de reacción arriba indicado en presencia de un catalizador, preferentemente cobre elemental. Ensayos comparativos muestran que en las condiciones de la invención se logra un rendimiento ostensiblemente mejores y se forman menos subproductos que sin catalizador. Además, la reacción es bien controlable y aplicable a nivel industrial.

20 La reacción se efectúa en las condiciones de reacción indicadas a continuación con mayor detalle: Como solvente son adecuados haloalcanos como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, nitrobenzoceno. De manera alternativa como solvente también puede emplearse el disulfuro de dialquilo mismo en exceso. Esta variante es particularmente ventajosa. Las temperaturas de la reacción son de 40°C a 150°C, preferible de 60 a 100 °C y principalmente de 70 a 90 °C. En la reacción, como reactivo se agrega ventajosamente un nitrito de alquilo de C₁-C₆. A este respecto se toman en consideración, por ejemplo, nitrito de n-butilo, nitrito de (iso)amilo o nitrito de ter-butilo. En este caso la estequiometría es, por ejemplo, de 1 - 3 equivalentes de nitrito de alquilo, preferible 1-1,5 equivalentes de nitrito de alquilo. Como catalizador es adecuado el cobre en polvo o cobre elemental en otra forma, sales de cobre I, por ejemplo cloruro de cobre I, bromuro de cobre I o yoduro de cobre I, sales de cobre II, o yodo elemental, se prefiere cobre en polvo o cobre elemental en otra forma. La reacción se efectúa, por ejemplo, en las siguientes proporciones estequiométricas: al realizar en un solvente: 1-3 equivalentes de disulfuro de dialquilo, preferible 1-2 equivalentes. Al realizar sin solvente adicional, es decir al usar el disulfuro de dialquilo como solvente: empleo del disulfuro de dialquilo o de las mezclas de disulfuros de dialquilo en exceso, en cuyo caso estas pueden recuperarse mediante destilación. La purificación del producto se efectúa, por ejemplo, mediante destilación o cristalización (por ejemplo desde éter diisopropílico).

35 En los siguientes ejemplos la invención se explica con mayor detalle. Los ejemplos 1 – 9 se refieren a la etapa de proceso a) para la preparación de los compuestos intermedios III de la invención, así como las etapas b) - g). Los ejemplos 10 – 26 se refieren a la preparación de compuestos de partida o de compuestos intermedios, o de compuestos intermedios según la invención de la fórmula (III), o contienen los ejemplos comparativos correspondientes. El ejemplo 27 se refiere a la secuencia de la reacción representada en el esquema 4 para la preparación de compuestos X.

Ejemplo 1

Preparación de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima (Etapa de proceso a) - variante A)

45 Una solución de 274 g (2,6 mol) nitrito de n-butilo (al 97%) y 300 g (2,0 mol) de 3-nitro-o-xileno (al 97%) en 750 ml de dimetilformamida se enfría a -55-60°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 522 g (4,56 mol) de ter.-butilato de potasio en 750 ml de dimetilformamida durante 2,5 horas. El color de la solución cambia aquí de amarillo a rojo profundo y la consistencia se vuelve viscosa. La reacción se controla por HPLC. Para el procesamiento se adicionan primero 300 ml de agua y a continuación cerca de 300 ml de ácido acético glacial hasta que se logra el valor de 5-6. La temperatura se incrementa en tal caso a -10°C y se forma una suspensión amarilla. La mezcla se vierte a continuación a 6 kg de agua helada y el residuo formado se separa por filtración con succión, se lava después con 5 L de agua y se seca en la estufa de secado a 30°C por una noche.

50 Se obtienen 339 g de un producto crudo de color beige claro, el cual se libera de impurezas en cerca de 3 L de tolueno a 80-90 °C durante 2 horas. Después de enfriar se filtra con succión y se seca el producto. Se obtienen 276g de 2-nitro-6-metil-benzaldoxima.

Rendimiento: 77% punto de fusión: 190-192°C Pureza (de acuerdo con HPLC): 98%.

Ejemplo 2:

Preparación de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima (etapa de proceso a) - variante B)

- 1200 ml de DMF anhidra se cargan en un matraz de reacción de 4 L y se enfrían a - 40°C. Revolviendo se adicionan a esta temperatura 336,5 g (4,56 mol) de metilato de potasio (95 %) y se suspenden. A continuación se adiciona a gotas una mezcla de 300 g (1,92 mol) de 3-nitro-o-xileno (97 %) y 274 g (2,52 mol) de nitrito de n-butilo (95 %) durante 7 horas a - 40°C (a una potencia de enfriamiento correspondiente esta duración de adición puede acortarse de cualquier manera; aún no se ha ensayado una prórroga; son tolerables oscilaciones de temperatura entre - 35 y - 45°C). La completa conversión del material de partida se verifica mediante HPLC. A continuación la mezcla de reacción se pone revolviendo en una mezcla de 300 ml de agua y 300 ml de ácido acético glacial a - 5 hasta 0°C. La mezcla se adiciona luego a 6 kg de agua helada, se retira el sólido mediante filtración (sin problema, no se determinó aún la resistencia del filtro) y se lava dos veces cada una con 500 ml de agua (atención: el producto crudo huele fuertemente). La purificación del producto crudo (HPLC: 96 % de área) se efectúa suspendiendo el sólido húmedo en 800 ml de tolueno durante 1,5 h. El sólido se retira por filtración (sin problema, la resistencia del filtro aún no se ha determinado) y se seca en la estufa de secado a 50°C.
- 15 Rendimiento: 306 g (HPLC: 99,4 % de área de producto; mezcla E/Z), correspondiente a 85 % del valor teórico.

Ejemplo 3

Preparación de 3-(2-metil-6-nitrofenil)-4,5-dihidroisoxazol (etapa de proceso b))

- a) A una solución de 5 g (28 mmol) de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima en 50 ml de acetonitrilo se adiciona a 60°C una pequeña cantidad de una solución de 3,71 g (28 mmol) de N-clorosuccinimida en 30 ml de acetonitrilo. Después de que la reacción ha arrancado, el resto de la solución se adiciona lentamente a gotas a 40-50°C. La mezcla se sigue revolviendo todavía 20 minutos hasta que la reacción se completa de acuerdo con HPLC. Resulta una solución de color naranja que se concentra de manera cuidadosa. El residuo se suspende por cerca de 1,5 horas en 50 ml de tolueno y la solución se separa de la succinimida. El material filtrado tiene siempre una coloración de color naranja – rojo. La solución se envasa a un miniautoclave y se comprime a 30 bar con etileno. Luego, en el transcurso de 5 horas se dosifica una solución de 4,7 g de hidrogenocarbonato de sodio en 50 ml de agua y por 5 horas más se sigue revolviendo a 30 bar de presión con etileno. Para el procesamiento se separan las fases, la fase de tolueno se lava además dos veces con solución de NaHCO₃ y una vez con agua, se seca y se concentra. Rendimiento: 4,9 g (86%). De cristales de color cercano al marrón, punto de fusión: 100-105°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.00 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 4.60 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 2.41 (s, 3H).

- b) 100 g de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima se disuelven en 750 ml de ácido acético glacial, después se introduce cloro por 2 horas. El cloro en exceso se desgasifica con nitrógeno. A continuación se retira por destilación el ácido acético glacial y el residuo se suspende en 1000 ml de tolueno. La mezcla de reacción se envasa en el autoclave y se comprime a 6 bar con etileno. En el transcurso de una hora se dosifican 55,6 g de trietilamina (1 equivalente) en 300 ml de tolueno y se sigue revolviendo por 10 h a temperatura ambiente y 6 bar de etileno. La mezcla se lava 1 vez con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 1 vez con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se retira por filtración y se concentra un evaporador de rotación. Rendimiento: 96,3g (87% del valor teórico).

Ejemplo 4

Preparación de 2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metilaniлина (etapa de proceso c))

- a) En un autoclave de hidrogenación se adiciona una solución de 117 g (0,57 mol) de 3-(2-metil-6-nitrofenil)-4,5-dihidroisoxazol en 1,2 L de acetato de etilo y 11,7 g de un catalizador que contiene 5 % en peso de platino sobre carbón. Luego se purga dos veces el autoclave con nitrógeno. A continuación se hidrogena a 20 bar de presión de hidrógeno revolviendo intensamente por 48 horas a 25-30°C. La descarga de la reacción se retira por succión sobre gel de sílice y el solvente se separa por extracción al vacío. Se obtienen 94 g de un sólido marrón que se recoge en éter metil-ter.butilico y agua y se extrae con 1M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se ajusta a un pH 10-11 y se extrae con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se separa mediante extracción. Rendimiento: 87 g (87%) de un sólido color naranja, punto de fusión: 86-88°C, pureza de acuerdo con HPLC 97%.

Revolviendo con éter metil-ter.butilico bajo reflujo el producto puede seguir purificándose: punto de fusión: 90-91°C, Pureza de acuerdo con HPLC 100%.

- b) En un autoclave de hidrogenación se adiciona una solución de 1000 g (4,85 mol) de 3-(2-metil-6-nitrofenil)-4,5-dihidroisoxazol en 5,5 L de metanol y 4,6 g de un catalizador que contiene 10 % en peso de Pd sobre carbón. Luego

el autoclave se purga dos veces con nitrógeno. A continuación se hidrogena a 2,5 bar de presión de hidrógeno revolviendo intensamente por 17 horas a 25-30 °C. La descarga de reacción se separa mediante succión sobre gel de sílice y se retira el solvente al vacío. Se obtienen 781,7 g de un sólido color marrón claro. Rendimiento 781,7 g (85%) (contenido de acuerdo con HPLC 93%).

5 Ejemplo 5

Preparación de 3-(2-metil-6-metilthiofenil)-4,5-dihidroisoxazol (etapa de proceso d))

19,5 g (170 mmol) de nitrito de ter.butilo y 20 g de cobre en polvo se cargan en 30 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 hasta 55°C se adiciona a gotas una solución de 20 g (114 mmol) de 2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metilaniolina en 100 ml de disulfuro de dimetilo. A continuación se sigue revolviendo por 1,5 horas a 60 °C. Para el procesamiento se retira el sólido mediante filtración con succión, se diluye con cloruro de metileno y se extrae con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El exceso de disulfuro de dimetilo se retira al vacío mediante bomba de aceite

Se obtienen 23,4 g (99%) de un aceite oscuro que después de un tiempo se solidifica. (contenido de acuerdo con HPLC 100 %). El producto puede purificarse adicionalmente revolviendo en éter metil-tert.butílico. Punto de fusión: 66-67°C

Ejemplo 6

Preparación de 3-(3-bromo-2-metil-6-metilthiofenil)-4,5-dihidroisoxazol (etapa de proceso e))

A 120 ml de ácido sulfúrico concentrado se adicionan por porciones, a 0°C, 10 g (48 mmol) de 3-(2-metil-6-metilthiofenil)-4,5-dihidroisoxazol y se revuelve por cerca de 30 minutos. Luego se adicionan a gotas 3,7 g (23 mmol) de bromo y se revuelve por 2,5 horas a 0°C. A continuación la mezcla puede calentarse durante cerca de 45 minutos a temperatura ambiente. En tal caso se forma una solución homogénea. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se vierte a agua helada y se extrae tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 11,4 g de producto crudo que se emplea sin purificar más en la siguiente etapa.

25 Ejemplo 7

Preparación de 3-(3-bromo-2-metil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol (etapa de proceso f))

A una solución de 11,4 g (40 mmol) de 3-(3-bromo-2-metil-6-metilthiofenil)-4,5-dihidroisoxazol y 400 mg de volframato de sodio - hidrato en 100 ml de ácido acético glacial se adicionan a gotas, a máx. 45°C, 11,3 g (100 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla se revuelve por una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento se vierte sobre agua helada, se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con solución de sulfito de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Rendimiento: 9,6 g. Para la purificación el producto puede recristalizarse desde 65 ml de i-propanol.

Rendimiento: 7,7 g (50 % mediante 2 etapas) Punto de fusión: 137-139°C.

Ejemplo 8

35 1-Metil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxipirazol (etapa de proceso g) – variante A)

En un autoclave de 3,5 L se adicionaron 2,2 L de 1,4-dioxano, 100 g (0,315 mol) de 3-(3-bromo-2-metil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol, 30,82 g (0,315 mol) de 1-metil-5-hidroxipirazol, 87 g (0,63 mol) de carbonato de potasio, 63,5 g (0,63 mol) de trietilamina y 11,2 g (0,016 mol) de cloruro de paladio - bistrifenilfosfina. A continuación se purgó dos veces con nitrógeno, se aplicó una presión de 10 kg/cm² de monóxido de carbono y se calentó revolviendo a 130°C. Luego se elevó la presión de monóxido de carbono a 20 kg/cm² y se revolvió por 24 h a 130°C. Luego se concentró al vacío el residuo se recogió en agua. La fase acuosa con un valor de pH de 11 se extrae con diclorometano. La fase orgánica se desecha. La fase acuosa se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico al 18 %. El precipitado se retiró por filtración, se lavó tres veces con agua y se secó al vacío a 40°C. Se obtienen 85 g de producto. El filtrado se extrae con diclorometano. Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio y se extrae el solvente y se obtienen otros 12,7 g de producto.

Rendimiento 97,7 g (85,6 %). Punto de fusión: 215-219 °C, ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,38 (s); 3,23 (s); 3,41 (bs); 3,74 (s); 4,61 (t); 7,37 (s); 7,64 (d); 8,16 (d).

Ejemplo 9

1-Metil-4-(3-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-4-metilsulfonil-benzoil)-5-hidroxi-pirazol (etapa de proceso g) – variante B)

5 En un autoclave de 3,5 L se adicionaron 2 L de 1,4-dioxano, 250 g (0,77 mol) de 3-(3-bromo-2-metil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol, 77 g (0,77 mol) de 1-metil-5-hidroxi-pirazol, 269 g (1,93 mol) de carbonato de potasio, 197 g (1,93 mol) de trietilamina, 1,39 g (0,0077 mol) de cloruro de paladio (II) y 4,12 g (0,0154 mol) de trifetilfosfina. A continuación se purgó dos veces con nitrógeno, se calentó revolviendo a 130°C y se aplicó una presión de monóxido de carbono de 6 kg/cm². Mediante adición continua de monóxido de carbono se mantuvo la presión de monóxido de carbono constante en 6 kg/cm² y se revolvió por 36 h a 130°C. Luego se mezcló con 1 L de agua desmineralizada, el paladio precipitado se filtró con un filtro de cinta azul (tamaño de poro 2 a 3 μ) y se lavó con agua. A continuación se destilaron dioxano, trietilamina y una parte del agua en una sola etapa (150 mbar o presión normal). La fase acuosa se ajustó a pH 2,5 con ácido sulfúrico al 20 % y siguió revolviéndose por 12 h a 5 °C con ajuste del valor de pH. El precipitado se filtró, se lavó tres veces con agua y se secó al vacío a 70°C. Se obtienen 227 g de producto (calculado 100 %).

15 Rendimiento 227 g (81 %). Punto de fusión: 215-219 °C, ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,38 (s); 3,23 (s); 3,41 (bs); 3,74 (s); 4,61 (t); 7,37 (s); 7,64 (d); 8,16 (d).

Tasa de recuperación de paladio en el filtro: 85 - 98 %

Análisis elemental de paladio separado por filtración (seco): Pd 48 %, O 22 %, C 11 %, H 1,3 %, P 0,2 %, S 0,2 %, Br < 0,5 %, Cl < 0,5 %, N < 0,5 %.

Ejemplo 10

Preparación de 4-bromo-2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metil-anilina

25 30 g (170 mmol) de 2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metil-anilina se disuelven en 400 ml de acetonitrilo y se adicionan 94 g (0,68 mol) de carbonato de potasio. A continuación, revolviendo vigorosamente se adicionan por porciones 84 g (174 mmol) de tribromuro de tetrabutilamonio a temperaturas < 30°C. Para el procesamiento se filtra con succión el sólido, se diluye con cloruro de metileno y se extrae con agua. Después de extraer el solvente el residuo se recoge nuevamente en éter metil-ter.butilico y se lava dos veces más. La fase orgánica se seca y se concentra.

Rendimiento 20,4 g (47%) de un sólido color marrón, punto de fusión: 126-130°C, pureza de acuerdo con HPLC 97%

Ejemplo 11

Preparación de cloruro de 4-bromo-2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metil-bencenosulfonilo

30 Una solución de 9 g (35 mmol) de 4-bromo-2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metil-anilina en 50 ml de ácido acético glacial se adiciona a 15°C a 15 ml de ácido clorhídrico con centrado. Luego se adiciona a gotas, a 5-10°C, una solución de 2,44 g (35 mmol) de nitrito de sodio en 10 ml de agua y se sigue revolviendo por 1 hora a 5°C. Esta solución se adiciona a gotas, a temperatura ambiente, a una mezcla de una solución de 47 g (0,74 mol) de dióxido de azufre en 100 ml de ácido acético glacial y de una solución de 2,23 g (13 mmol) de cloruro de cobre (II) en 5 ml de agua. La mezcla se sigue revolviendo por 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se ponen en 300 ml de agua helada y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra.

Rendimiento 11,8 g (99 %), pureza de acuerdo con HPLC 96 %

40 En los siguientes ejemplos de realización la preparación de benzaldoximas de la fórmula XV (etapa de proceso a) se describe con mayor detalle:

Ejemplo 12

Preparación de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima (variante A)

45 Una solución de 274 g (2,6 mol) nitrito de n-butilo (97%ig) y 300 g (2,0 mol) de 3-nitro-o-xileno (al 97%) en 750 ml de dimetilformamida se enfría a -55 as -60°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 522 g (4,56 mol) de ter.-butilato de potasio en 750 ml de dimetilformamida en el transcurso de 2,5 horas. El color de la solución cambia en tal caso de amarillo a rojo profundo y la consistencia se vuelve viscosa. La reacción se controla por

HPLC. Para el procesamiento primero se adicionan 300 ml de agua y a continuación cerca de 300 ml de ácido acético glacial hasta alcanzar un valor de pH 5-6. La temperatura se incrementa en tal caso a -10°C y se forma una suspensión amarilla. La mezcla se vierte a continuación sobre 6 kg de agua helada y el residuo formado se filtra usando succión, se lava con 5 L de agua y se seca en la estufa de secado a 30°C por una noche. Se obtienen 339 g de un producto crudo de color beige claro el cual se libera de impurezas mediante suspensión en cerca de 3 L de tolueno a 80-90°C por 2 horas. Después de enfriar, se filtra el producto mediante succión y se seca. Se obtienen 276g de 2-nitro-6-metil-benzaldoxima.

Rendimiento: 77%. Punto de fusión: 190-192°C. Pureza (de acuerdo con HPLC): 98%

Ejemplo 13

10 Preparación de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima (variante B)

1200 ml de DMF anhidra se cargan en un matraz de reacción de 4 L y se enfrían a -40°C. Revolviendo se adicionan a esta temperatura 336,5 g (4,56 mol) de metilato de potasio (95 %) y se suspenden. A continuación se adiciona a gotas una mezcla de 300 g (1,92 mol) de 3-nitro-o-xileno (97 %) y 274 g (2,52 mol) de nitrito de n-butilo (95 %) durante 7 horas a -40°C (a una potencia de enfriamiento correspondiente esta duración de la adición puede acortarse). La conversión total del material de partida se verifica por HPLC. A continuación la carga de reacción se adiciona revolviendo a una mezcla de 300 ml de agua y 300 ml de ácido acético glacial a -5 a 0°C. La mezcla se adiciona luego a 6 kg de agua helada, el sólido se separa mediante filtración y se lava dos veces cada una con 500 ml de agua.

La purificación del producto crudo (HPLC: 96 % de área) se efectúa mediante suspensión del sólido húmedo en 800 ml de tolueno por 1,5 h. El sólido se separa por filtración y se seca en la estufa de secado a 50°C.

Rendimiento: 306 g (HPLC: 99,4 % de área de Producto; mezcla E/Z), correspondiente al 85 % del valor teórico

Ejemplo 14

Preparación de 2-cloro-6-nitro-benzaldoxima

Una solución de 4,1 g (40 mmol) de nitrito de n-butilo (al 97%) y 5 g (29 mmol) de 2-cloro-6-nitro-tolueno en 50 ml de dimetilformamida se enfría a -55 a -60°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 3,3 g (29,5 mmol) de ter.-butilato de potasio en 30 ml de dimetilformamida en el transcurso de 20 minutos. La reacción se controla por HPLC. Para el procesamiento se adiciona primero agua y a continuación se instala a pH 5 – 6 con ácido acético glacial. El producto se aísla mediante extracción con éster acético. Se obtienen 5,7 g de 2-cloro-6-nitro-benzaldoxima. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.00 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.52 (t, 1H).

30 **Ejemplo 15**

Preparación de 3-cloro-2-metil-6-metilsulfonil-benzaldoxima

Una solución de 12,7 g (119 mmol) de nitrito de n-butilo (al 97%) y 20 g (92 mmol) de 2,3-dimetil-4-metilsulfonilclorobenceno en 100 ml de dimetilformamida se enfría a -55 a -60°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 16,8 g (147 mmol) de ter.-butilato de potasio en 70 ml de dimetilformamida en el transcurso de 30 minutos. La reacción se controla por HPLC. Para el procesamiento se adicionan primero 50 ml de agua y a continuación se ajusta a pH 5 - 6 con cerca de 30 ml de ácido acético glacial. La mezcla se vierte a continuación a 0,7 kg de agua helada y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con solución de hidrocbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 18,4 g de un producto crudo de color beige claro que se purifica mediante recristalización desde aproximadamente 30 ml de tolueno.

40 Rendimiento: 6,15 g (27 %) cristales blancos con punto de fusión: 164-168°C. Pureza (de acuerdo con HPLC): 100%

Ejemplo 16

Preparación de 3-bromo-2-metil-6-metilsulfonil-benzaldoxima

Una solución de 2,1 g (20 mmol) de nitrito de n-butilo (al 97%) y 4 g (15 mmol) de 2,3-dimetil-4-metilsulfonil-bromobenceno en 50 ml de dimetilformamida se enfría a -55 a -60°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 2,8 g (25 mmol) de ter.-butilato de potasio en 35 ml de dimetilformamida en el transcurso de 20 minutos. La reacción se controla por HPLC. Para el procesamiento se adicionan primero 10 ml de agua y a continuación se ajusta a pH 5-6 con cerca de 9 ml de ácido acético glacial. La mezcla se vierte a continuación sobre 100 ml de agua

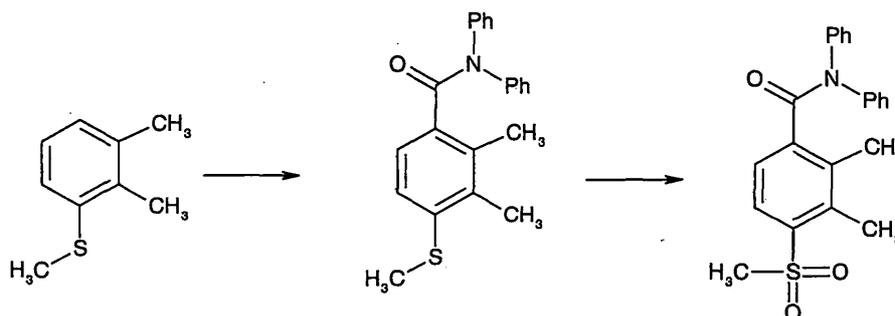
helada y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 3,6 g de un producto crudo aceitoso (de acuerdo con HPLC al 90%), el cual puede purificarse mediante recristalización desde tolueno.

Rendimiento: 1,22 g (27 %). Punto de fusión: 192-194°C. Pureza (de acuerdo con HPLC): 99 %

5 Ejemplo 17

Preparación de difenilamida de ácido 3-hidroxiimino-2-metil-4-metilsulfonyl-benzoico

a) Preparación del producto precursor



10 5 g (3 mmol) de 2,3 - dimetiltioanisol y 7,6 g (33 mmol) de cloruro de difenilcarbamoilo se disuelven en 50 ml de 1,2-dicloroetano y se mezclan a temperatura ambiente con 4,8 g (36 mmol) de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla de reacción se cocina por 3 horas a reflujo, se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado y la fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 10,8 g de producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato como eluyente. Rendimiento: 7,8 g de difenilamida de ácido 2,3-dimetil-4-metiltio-benzoico. A una solución de 7 g (20 mmol) de difenilamida de ácido 2,3-dimetil-4-metiltio-benzoico y 200 mg de volframato de sodio - hidrato en 50 ml de ácido acético glacial se adicionan a gotas 5,7 g (50 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30 %, a máx. 45 °C. La mezcla se revuelve por una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento se vierte sobre agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con solución acuosa de sulfito de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra.

20 Rendimiento: 7,4 g de difenilamida de ácido 2,3-dimetil-4-metilsulfonyl-benzoico. Punto de fusión: 155-165°C

b) Preparación de difenilamida de ácido 3-hidroxiimino-2-metil-4-metilsulfonyl-benzoico

Una solución de 0,7 g (6,9 mmol) de nitrito de n-butilo (al 97%) y 2 g (5,3 mmol) de difenilamida de ácido 2,3-dimetil-4-metilsulfonyl-benzoico en 30 ml de dimetilformamida se enfría en -55 a -60°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 1,4 g (12 mmol) de ter.-butilato de potasio en 10 ml de dimetilformamida en el transcurso de 20 minutos. La reacción se control por HPLC. Para el procesamiento se adicionan primero 10 ml de agua y a continuación se ajusta a pH 5-6 con ácido acético glacial. La mezcla se vierte a continuación sobre 100 ml de agua helada y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 3,0 g de un producto crudo parcialmente cristalino el cual se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetona como eluyente. Rendimiento: 1,0 g (46 %). Punto de fusión: 208-211°C.

Ejemplo 18

Preparación de 3-bromo-2-metil-6-metilsulfonyl-benzaldehído

35 7,1 g de 3-bromo-2-metil-6-metilsulfonyl-benzaldoxima (23 mmol) se revuelven en una mezcla de 17 g de ácido clorhídrico al 5%, 2 g de solución de formaldehído al 37%, 15 ml de agua y 30 ml de tetrahidrofurano por 32 horas a 65 °C. En tal caso se adicionan en porciones de 0,5 g otros 3,5 g de solución de formaldehído al 37%. A continuación se enfría a temperatura ambiente y el producto se separa filtrando mediante succión.

Se obtienen 5,1 g (79 %). Pureza 94 % (de acuerdo con GC).

Ejemplo 19

Preparación de 2-metil-6-nitro-benzaldehído

- 14 g de 2-metil-6-nitro-benzaldoxima (80 mmol) se revuelven en una mezcla de 55 ml de ácido clorhídrico al 5 %, 37 g de solución de formaldehído al 37%, 50 ml de agua y 100 ml de tetrahidrofurano, durante 24 horas a 65°C. A continuación se separan las fases y se extrae la fase oscura con cloruro de metileno/agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 10,1 g de producto crudo que se purifica por filtración sobre gel de sílice con tolueno como eluyente.

Rendimiento: 7,2 g (54 %).

Ejemplo 20

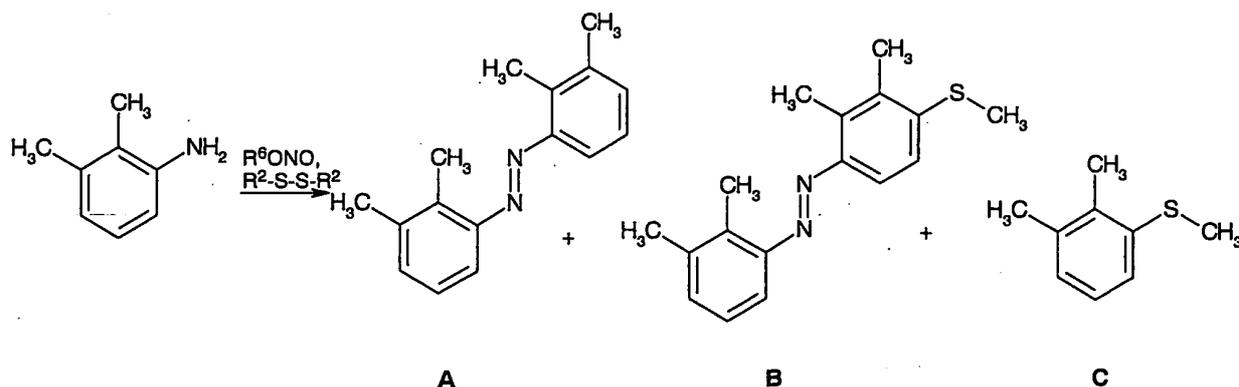
Preparación de 2-metil-6-nitro-benzonitrilo

- 10 Una solución de 16 g (150 mmol) de nitrito de n-butilo (al 97%) y 7,7 g (50 mmol) de 3-nitro-o-xileno (al 97%) en 50 ml de de dimetilformamida se enfría a -5 a -10°C y a esta temperatura se adiciona a gotas una solución de 11 g (100 mmol) de ter.-butilato de potasio en 50 ml de dimetilformamida en el transcurso de 1,5 horas. La mezcla de reacción se revuelve 6 días más a temperatura ambiente. Para el procesamiento se vierte sobre agua helada, con ácido clorhídrico se ajusta a un valor de pH de 1 y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 8,2 g de producto. Mediante cromatografía de gel de sílice con tolueno como eluyente puede purificarse el 2-metil-6-nitro-benzonitrilo. Punto de fusión: 101-103°C.

En los siguientes ejemplos de realización se describe con mayor detalle la preparación de tioéteres de la fórmula VIIIa (etapa de proceso d):

Ejemplo 21**a) Ejemplo comparativo**

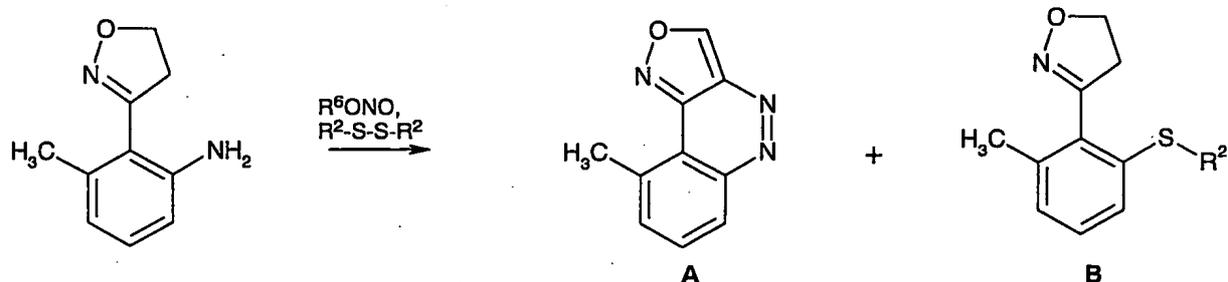
- En la reacción de 2,3-dimetilanilina con disulfuro de dimetilo y nitrito de ter.-butilo en cloruro de metileno como solvente se obtiene el producto deseado C solo en una pequeña parte. Como productos principales de acuerdo con análisis de GC pudieron identificarse los productos de dimerización A y B. Incluso en la reacción en exceso de disulfuro de dimetilo se genera el dímero A.

**b) Método de la invención**

- De manera análoga al método descrito en a) se efectúa la reacción de 2,3-dimetilanilina con disulfuro de dimetilo y nitrito de ter.butilo en cloruro de metileno como solvente, en cuyo caso se agrega adicionalmente cobre en polvo como catalizador. La reacción se efectúa uniformemente hacia el dimetiltioanisol deseado C. Los productos de dimerización A y B pueden identificarse mediante análisis de GC.

Ejemplo 22**a) Ejemplo comparativo**

En la reacción de 2-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metil-anilina con disulfuro de dimetilo y nitrito de ter.butilo sin catalizador se forman subproductos. Se obtiene una mezcla de A y B en proporción 2:1 de acuerdo con porcentaje de área de HPLC.



5 b) Método de la invención

De manera análoga al método descrito en a) la reacción se realiza en presencia de polvo de Cu. El subproducto A no es detectable en este caso.

Ejemplo 23

Preparación de 2,3-Dimetiltioanisol

10 a) 355 g (3,44 mol) de nitrito de ter.butilo y 250 g de cobre en polvo (3,9 mol) se cargan en 1250 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 a 52°C se adiciona a gotas una solución de 250 g (2,07 mol) de 2,3-dimetilanilina en 1000 ml de disulfuro de dimetilo. A continuación se sigue revolviendo por 1,5 horas a 75°C hasta 80°C. Para el procesamiento se enfría, se filtra usando succión a través de tierras diatomeas (kieselgur) y el filtrado se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Para purificar el producto se separa la fase orgánica mediante destilación. Primero se retira el exceso de disulfuro de dimetilo a presión normal. Se recuperan 1446 g de disulfuro de dimetilo (pureza >97 % de acuerdo con GC). A continuación se destila por fraccionamiento al vacío (0,1 mbar). Rendimiento: 261,3 g (83 %), pureza de acuerdo con GC 97,5 %.

15 b) 14,2 g (124 mmol) de nitrito de ter.butilo y 2,5 g (40 mmol) de cobre en polvo se cargan en 50 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 hasta 52°C se adiciona a gotas una solución de 10 g (81 mmol) de 2,3-dimetilanilina en 50 ml de disulfuro de dimetilo. A continuación se sigue revolviendo por 1,5 horas a 75 hasta 80°C. De acuerdo con el análisis de GC la anilina se ha convertido en 100% en el 2,3-dimetiltioanisol deseado.

Ejemplo 24

Preparación de 2-metil-6-nitrotioanisol

25 226 g (1,97 mol) de nitrito de ter.butilo y 100 g de cobre en polvo se cargan en 300 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 hasta 55°C se adiciona a gotas una solución de 200 g (1,32 mol) de 2-metil-6-nitroanilina en 700 ml de disulfuro de dimetilo. A continuación se sigue revolviendo por 8 horas a 75°C. Para el procesamiento se retira el sólido usando succión, se diluye con cloruro de metileno y se extrae con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato de sodio, se separa por filtración y se concentra en el rotador de vapor. El exceso de disulfuro de dimetilo se retira al vacío con bomba de aceite. Se obtienen 271 g (99 %) de un aceite rojo oscuro, pureza de acuerdo con HPLC 87 %.

Ejemplo 25

Preparación de 2-metil-3,4-dimetiltio-bromobenceno

35 14,8 g (129 mmol) de nitrito de ter.butilo y 20 g de cobre en polvo se cargan en 50 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 hasta 55°C se adiciona a gotas una solución de 20 g (86 mmol) de 4-bromo-3-metil-2-metiltioanilina en 100 ml de disulfuro de dimetilo. A continuación se sigue revolviendo por 4 horas a 50°C. Para el procesamiento se retira el sólido usando succión, se diluye con cloruro de metileno y se extrae con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en evaporador de rotación. El exceso de disulfuro de dimetilo se retira al vacío con bomba de aceite.

Se obtienen 19,7 g de un aceite oscuro. El producto puede purificarse revolviendo en éter metil-ter.-butílico.

Rendimiento 9,32 g (41 %). Punto de fusión: 70-73°C .

Ejemplo 26

Preparación de 2,3-dimetil-4-metiltio-brombenceno

5 603 g (5,85 mol) de nitrito de ter.-butilo y 375 g de cobre en polvo (5,9 mol) se cargan en 3000 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 hasta 58°C se adicionan a gotas 761 g (3,75 mol) de 4-bromo - 2,3-dimetilanilina. A continuación se sigue revolviendo por 9 horas a 75 hasta 80°C. Para el procesamiento se enfría, se separa del residuo por filtración y el filtrado se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Para purificar el producto, la fase orgánica se separa mediante destilación. Primero se separa a presión normal el exceso de disulfuro de dimetilo. Se recuperan 1870 g de disulfuro de dimetilo (pureza > 97 % de acuerdo con GC). A continuación se destila por fraccionamiento al vacío (0,1 mbar).

Rendimiento: 523 g (60 %), pureza de acuerdo con GC 99 %.

Ejemplo 27

(secuencia de reacción según el esquema 4)

a) Preparación de 2,3-dimetiltioanisol

15 355 g (3,44 mol) de nitrito de ter.butilo y 250 g de cobre en polvo (3,9 mol) se cargan en 1250 ml de disulfuro de dimetilo y a 50 hasta 52°C se adiciona a gotas una solución de 250 g (2,07 mol) de 2,3-dimetilanilina en 1000 ml de disulfuro de dimetilo. A continuación se sigue revolviendo por 1,5 horas a 75°C hasta 80°C. Para el procesamiento se enfría, se filtra usando succión a través de kieselgur y el filtrado se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Para la purificación del producto la fase orgánica se separa por destilación. Primero se separa a presión normal el exceso de disulfuro de dimetilo. Se recuperan 1446 g de disulfuro de dimetilo (pureza > 97 % de acuerdo con GC). A continuación se destila por fraccionamiento al vacío (0,1 mbar).

Rendimiento: 261,3 g (83 %), pureza (de acuerdo con GC) 97,5 %.

b) Preparación de 2,3-dimetil-4-metiltio-brombenceno

25 510 g (3,33 mol) de 2,3-dimetil-tioanisol se cargan en 3 L de ácido acético glacial y durante tres horas se adiciona a gotas una solución de 592 g (7,4 mol) de bromo en 1 L de ácido acético glacial a temperatura ambiente. La reacción es débilmente exotérmica. La mezcla se sigue revolviendo por 3,5 horas más a temperatura ambiente. A continuación el precipitado se retira por succión, el filtrado se mezcla con 270 g de acetato de sodio y se concentra. El residuo se recoge en 2 L de diclorometano, se lava dos veces con 2 L de solución de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.

30 Rendimiento: 615 g (79%), pureza (de acuerdo con GC) 99,2 %.

c) Preparación de 2,3-dimetil-4-metilsulfonil-brombenceno

35 A una solución de 182 g (0,78 mol) de 2,3-dimetil-4-metil-tio-brombenceno y 5,24 g de volframato de sodio – hidrato en 1 L de ácido acético glacial se adicionan a gotas 266 g (2,35 mol) de peróxido de hidrógeno al 30 % a máx. 100°C (reflujo ligero) en 45 minutos. La mezcla se sigue revolviendo por dos horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento se vierte a 7,8 L de agua helada y se sigue revolviendo por 30 minutos. A continuación se retira el residuo blanco por filtración mediante succión y se lava tres veces con agua. Los cristales se secan por una noche al vacío a 70°C.

Rendimiento: 195 g (94 %), pureza (de acuerdo con GC) 100 %.

d) Preparación de 3-bromo-2-metil-6-metilsulfonil-benzaldoxima

40 272,6 g de etilato de sodio (3,8 mol) se disuelven en 0,4 L de DMF y a -20°C hasta -15°C se adiciona una solución de 400 g de 2,3-dimetil-4-metilsulfonil-brombenceno (1,52 mol) y 214,6 g (1,977 mol) de nitrito de n-butilo en 0,8 L de DMF. A continuación se adicionan una vez más 100 g de etilato de sodio. La mezcla se revuelve en total por 5,5 horas a -20°C hasta -15°C. La mezcla se vierte a 4 L de agua helada y 0,4 L de ácido acético glacial y se extrae en total con 4 L de MtBE. La fase de MtBE se lava con 1 L de solución de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con agua. Las fases acuosas se purifican. La fase de MtBE se concentra en el evaporador de rotación y se seca. La solución se concentra y el residuo se seca en la bomba de aceite.

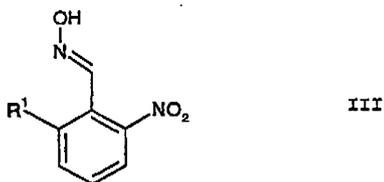
Rendimiento: 331 g (75 %) cristales de color marrón claro, pureza (de acuerdo con HPLC) 96,6%.

e) Preparación de 3-(3-bromo-2-metil-6-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidroisoxazol

- 5 A una solución de 50 g (171 mmol) de 3-bromo-2-metil-6-metilsulfonil-benzaldoxima en 200 ml de dimetilformamida se adiciona a 60°C una pequeña cantidad de N-clorosuccinimida. Después de que ha arrancado la reacción se dosifican a 40-50° en total 23,3 g (171 mmol) de N-clorosuccinimida. La mezcla se sigue revolviendo aún por 30 minutos hasta que se complete la reacción de acuerdo con HPLC. A continuación la mezcla se vierte sobre agua helada, el sólido se separa mediante succión, se lava tres veces con agua y dos veces con n-pentano. El cloruro de ácido hidroxámico se emplea húmedo son purificación adicional en la siguiente reacción. El sólido se disuelve en 250 ml de diclorometano y se conduce etileno a través de la solución. Luego, siguiendo la conducción de etileno se
- 10 adicionan a gotas 20,3 g (200 mmol) de trietilamina. La mezcla se revuelve aproximadamente 72 horas a temperatura ambiente y en tal caso se introduce varias veces el etileno en estado gaseosos. Para el procesamiento se lava la mezcla tres veces con agua y se extrae el solvente. Se obtienen 49 g de cristales con color parecido al marrón, los cuales contienen 90,6 % del producto de acuerdo con HPLC. Recristalizando desde 200 ml de i-propanol el producto puede purificarse.
- 15 Rendimiento: 31 g (57%) de cristales blancos. Punto de fusión:133-136°C. Pureza (de acuerdo con HPLC) 99,5%.

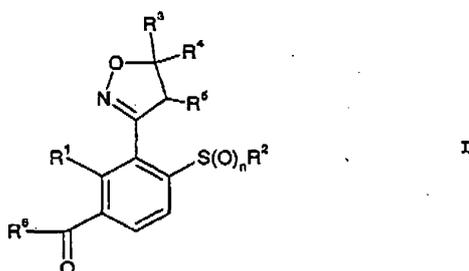
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula III



Donde R¹ significa alquilo de C₁-C₆.

5 2. Uso de compuestos de la fórmula III según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de la fórmula I,



donde los sustituyentes tienen el siguiente significado:

R¹ es alquilo de C₁-C₆,

R² es alquilo de C₁-C₆,

10 R³, R⁴, R⁵ significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o R⁴ y R⁵ forman juntos un enlace,

R⁶ significa anillo heterocíclico,

n significa 0, 1 o 2.