

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 124**

51 Int. Cl.:

C07D 257/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11709678 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2545040**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 1-alquiltetrazoles 5-sustituídos**

30 Prioridad:

15.03.2010 US 313859 P
12.03.2010 EP 10156377

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2014

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

CAILLON-MORISSEAU, STÉPHANE;
COQUERON, PIERRE-YVES;
HEINRICH, JENS-DIETMAR y
LUI, NORBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 450 124 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 1-alciltetrazoles 5-sustituidos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-alciltetrazoles 5-sustituidos.

5 Los 1-alciltetrazoles 5-sustituidos son compuestos intermedios importantes en la fabricación de principios activos (véase, por ejemplo, el documento WO 2010/000841).

Es sabido que los 1-alciltetrazoles 5-sustituidos se pueden preparar mediante litiación del 1-metiltetrazol a -70°C (cf. Can. J. Chem. 1971, 49, 2139-2142). Sin embargo, el rendimiento usando el ejemplo del 5-benzoil-1-metiltetrazol solo es del 41 %. El 1-metiltetrazol usado igualmente debe prepararse en una secuencia de síntesis de varias etapas. En una reacción industrial, las bajas temperaturas y el uso del caro butil litio son una desventaja.

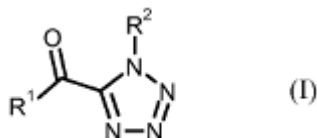
10 Otro procedimiento para la preparación del 5-benzoil-1-metiltetrazol es conocido de J. Amer. Chem. Soc. 1963, 85, 2967-2976. Se hace reaccionar cianuro de bencilo con azida de amonio para dar 5-benciltetrazol que a continuación se oxida con trióxido de cromo para dar 5-benzoiltetrazol. La metilación a 5-benzoil-1-metiltetrazol se produce con diazometano. La ruta de síntesis es igualmente una desventaja en lo que respecta a los aspectos económicos y de seguridad.

15 La preparación de 1-ciclohexil-5-acetiltetrazol haciendo reaccionar cloruro de acetilo con isocianuro de ciclohexilo con posterior reacción con el ácido hidrazoico es también conocida (cf. Chem. Ber. 1961, 94, 1116-1121). El ácido hidrazoico es un líquido inestable, extremadamente explosivo y muy tóxico que no se puede usar a escala industrial.

20 Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de 1-alciltetrazoles 5-sustituidos, ahora el objetivo es cómo prepararlos de una forma segura y económica, de forma que el procedimiento se puede usar también en la producción industrial de 1-alciltetrazoles 5-sustituidos.

Se ha descubierto ahora un procedimiento para dar 1-alciltetrazoles 5-sustituidos que supera las desventajas anteriormente mencionadas.

De este modo, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de 1-alciltetrazoles 5-sustituidos de fórmula (I)



25 en la que

30 R^1 es alquilo, o fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , metilsulfonilo, trifluorometilo o arilo,
 R^2 es alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo $C_1-C_{12}O$ o un alcóxialquilo de fórmula $[A-O]_m-B$,
 A es alcanodiilo C_2-C_4 (alquileo),
 B es alquilo C_1-C_6 ,
 m es 1 o 2,

caracterizado porque

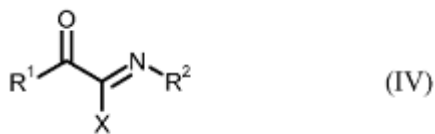
(1) en una primera etapa, un cloruro de ácido de fórmula (II)



35 en la que R^1 tiene los significados anteriormente indicados y X es un halógeno, se hace reaccionar con un isocianuro de alquilo de fórmula (III)

R^2-NC (III)

40 en la que R^2 tiene los significados anteriormente indicados, y las iminas de la fórmula (IV) obtenidas de esta forma



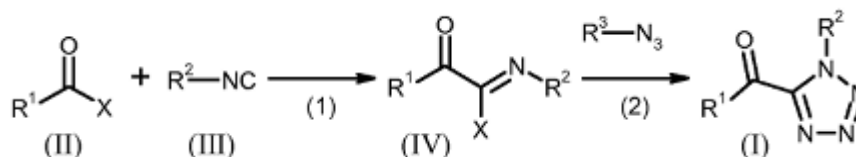
en la que R¹, R² y X tienen los significados anteriormente indicados,

(2) se hace reaccionar en una segunda etapa con azidas de la fórmula (V)



- 5 en la que
R³ es sodio, potasio, tetrabutilamonio, trimetilsililo, difenilfosforilo, opcionalmente en presencia de una base.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar con referencia al siguiente esquema:



10 Los cloruros de ácido usados como materiales de partida cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen generalmente mediante la fórmula (II).

- R¹ es preferentemente alquilo C₁-C₈, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, metilsulfonilo, trifluorometilo o fenilo o naftilo.
 R¹ es particularmente preferentemente alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, alquilo C₁-C₄ o, alcoxi C₁-C₃,
 15 R¹, es muy particularmente preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, i-, s- o t-butilo, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, metilo, t-butilo, metoxi o etoxi,
 R¹ es especialmente preferentemente fenilo no sustituido.
 X es preferentemente flúor, cloro o bromo.
 X es particularmente preferentemente flúor o cloro.
 20 X es muy particularmente preferentemente cloro.

Los cloruros de ácido de fórmula (II) son conocidos, por ejemplo están comercialmente disponibles, o se pueden separar mediante procedimientos conocidos.

Los isocianuros de alquilo usados adicionalmente como materiales de partida cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen generalmente mediante la fórmula (III).

- 25 R² es preferentemente alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈ o un alcoخالquilo de fórmula [A-O]_m-B.
 R² es particularmente preferentemente alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o un alcoخالquilo de fórmula [A-O]_m-B.
 R² es muy particularmente preferentemente metilo, etilo, trifluorometilo, o un alcoخالquilo de fórmula [A-O]_m-B
 R² es especialmente preferentemente metilo
 A es preferentemente -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₃)CH₂-.
 30 A es particularmente preferentemente -(CH₂)₂- o -CH(CH₃)CH₂-.
 A es muy particularmente preferentemente -(CH₂)₂-.
 B es preferentemente alquilo C₁-C₆.
 B es particularmente preferentemente alquilo C₁-C₄.
 B es muy particularmente preferentemente metilo o etilo
 35 M es preferentemente 1.

Los isocianuros de alquilo de fórmula (III) son conocidos, por ejemplo están comercialmente disponibles, o se pueden separar mediante procedimientos conocidos (cf. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 472-484).

Las azidas usadas adicionalmente como materiales de partida cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen generalmente mediante la fórmula (V).

- 40 R³ es preferentemente sodio o trimetilsililo.
 R³ es particularmente preferentemente sodio.

Las azidas de fórmula (V) son conocidas, por ejemplo están comercialmente disponibles, o se pueden separar

mediante procedimientos conocidos.

El término "alquilo" -por sí mismo o en combinación con otros términos, tales como, por ejemplo, arilalquilo o alcoxi- se refiere a cadenas de hidrocarburos saturados lineales o ramificadas de hasta 12 átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₁₂, preferiblemente de hasta 6 átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆, particularmente preferiblemente de hasta 4 átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₄. Ejemplos de esto son metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n-, i-, s-o t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Los alquilos se pueden sustituir con un sustituyente adecuado, por ejemplo con halógeno.

El término "arilo" -por sí mismo o en combinación con otros términos- se refiere a grupos cíclicos aromáticos condensados o no condensados que tienen de 5 a 18 átomos de carbono. Los arilos preferidos tienen de 5 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo o naftilo). Entre los arilos, el fenilo es particularmente preferido.

"Halógeno" o "Hal" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La reacción de la segunda etapa (2) se lleva a cabo de manera opcional en presencia de una base. Sin embargo, la etapa también se puede llevar a cabo sin una base, aunque la velocidad de reacción es más rápida con base. Se ha descrito en la bibliografía (cf. Chem. Ber. 1961, 94, 1116-1121) que los cloruros de imida del ácido α -cetocarboxílico se escinden con bases fuertes tales como los hidróxidos de metales alcalinos, amoniaco y también aminas con eliminación. Sorprendentemente, la adición de base al procedimiento de acuerdo con la invención es ventajosa. La reacción tiene lugar preferentemente en presencia de una base. Las bases adecuadas son bases orgánicas e inorgánicas que se usan habitualmente en este tipo de reacciones. Se da preferencia al uso de bases que se han seleccionado, por ejemplo, del grupo de aminas terciarias, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, piridina, alquilpiridinas, tales como 2,6-dimetilpiridina, 2-metil-5-etilpiridina, N-metil-piperidina, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiclononeno (DBN) y diazabicicoundeceno (DBU).

Las iminas de fórmula (IV) obtenidas en la etapa (1) bien se pueden aislar o bien se pueden hacer reaccionar directamente *in situ*. Preferentemente, las iminas de fórmula (IV) se hacen reaccionar directamente *in situ*.

En la etapa (1) se prefiere, de acuerdo con la invención, introducir el cloruro de ácido de fórmula (II) como la carga inicial tanto sin disolvente, es decir, sin dilución, como en un disolvente adecuado, y a continuación añadir el isocianuro de alquilo de fórmula (III), que está opcionalmente disuelto en un disolvente adecuado. Es también posible introducir el isocianuro de alquilo como la carga inicial y medir el cloruro de ácido. Es también posible una adición medida en paralelo de ambos componentes.

En la etapa (2) la reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente. Los disolventes se usan preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se puede agitar de manera sencilla durante la totalidad del procedimiento. Los disolventes adecuados para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención son todos disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. De acuerdo con la invención, los disolventes también se entienden como mezclas significativas de disolventes puros.

Los disolventes adecuados de acuerdo con la invención son, en particular, los éteres (por ejemplo, etil propil éter, metil terc-butil éter, n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetil glicol, difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-n-butil éter, diisobutil éter, diisoamil éter, etilenglicol dimetil éter, isopropil etil éter, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetil sulfóxido, tetrametilensulfóxido, dipropilsulfóxido, bencil metil sulfóxido, diisobutil sulfóxido, disobutil sulfóxido, diisoamil sulfóxido, sulfonas tales como dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metiletil, etilpropil, etilisobutil y pentametileno sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo pentano, hexano, heptano, octano, nonano, tales como los denominados "destilados de petróleo" con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo por ejemplo de 40 °C a 250 °C, cumeno, fracciones de bencino con un punto de ebullición comprendido en el intervalo de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, xileno); hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; ésteres (por ejemplo acetato de metilo, etilo, butilo e isobutilo, carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno, carbonato de propileno); amidas (por ejemplo hexametileno fosfortriamida, formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutilformamida, N-metilpirrolidina, N-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolinadiona, N-formilpiperidina, N,N'-1,4-diformilpiperazina); nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; cetona tales como acetona o sus mezclas.

Para la reacción de acuerdo con la invención, los disolventes usados son preferentemente hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, nitrilos, éteres, en particular tolueno, acetonitrilo, THF, cloruro de metileno.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo generalmente a vacío, a presión atmosférica o a presión superior a la atmosférica.

Las temperaturas usadas pueden variar dependiendo de los materiales de partida. El procedimiento de acuerdo con la invención en la etapa (1) se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas en el intervalo de 20 °C a 150 °C, preferentemente a una temperatura interna comprendidas en el intervalo de 30 °C a 120 °C, en particular en el intervalo de 40 °C a 110 °C. El procedimiento de acuerdo con la invención en la etapa (2) puede tener lugar a

5 temperaturas comprendidas en el intervalo de 20 a +80 °C, preferentemente a temperaturas de -10 a +70 °C.

La relación entre el haluro de ácido de fórmula (II) usado y el isocianuro de alquilo de fórmula (III) usado puede variar. Preferentemente, la relación entre el cloruro de ácido de fórmula (II) usado y el isocianuro de alquilo de fórmula (III) usado está en el intervalo de 1:1 a 1:4, en particular en el intervalo de 40 °C a 110 °C, específicamente de 1:1.1 a 1:1.4.

10 La relación entre la imina de fórmula (IV) a la azida de fórmula (V) puede variar. Un exceso significativo no es crítico para la reacción, pero no es económico. Preferentemente, la relación entre la imina de fórmula (IV) usada y la azida de fórmula (V) está en el intervalo de 1:1 a 1:3, en particular en el intervalo de 40 °C a 110 °C. específicamente en el intervalo de 1:1,0 a 1:1,3. Puesto que preferentemente las iminas de fórmula (IV) no se aíslan, la relación cuantitativa necesaria se determina con respecto a la cantidad de haluro de ácido de fórmula (II) usado.

15 La presente invención se ilustra más detalladamente con referencia a los ejemplos siguientes, sin por ello limitar la invención a los mismos.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

20 A temperatura ambiente, 10 g de cloruro de benzoilo (71 mmol) se premezclaron con 3,7 g (92 mmol) de isocianuro de metilo. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se premezcló con 25 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se añadió a 4,6 g de azida de sodio (71 mmol) en 9,1 g de 2,6-dimetilpiridina (85 mmol) en 25 ml de acetonitrilo a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A temperatura ambiente, 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo se añadieron a la mezcla. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. Esto proporcionó 1-

25 metil-5-benzotetrazol con un rendimiento del 82 % (pureza del 90 %) basado en el cloruro de ácido usado. El producto bruto se pudo recrystalizar en 20 ml de isopropanol, proporcionando 9,4 g de 1-metil-5-benzotetrazol (pureza del 97,4 %).

RMN ¹H (DMSO, 298K) δ: 4,39 (s, 3H), 7,65 (t, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,27 (d, 2H)

30 Ejemplo 2

A temperatura ambiente, 10 g de cloruro de benzoilo (71 mmol) se premezclaron con 3,7 g (92 mmol) de isocianuro de metilo. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se premezcló con 25 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se añadió a 4,6 g de azida de sodio (71 mmol) en 25 ml de acetonitrilo a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó de 60 °C a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 16

35 horas. A temperatura ambiente, 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo se añadieron a la mezcla. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se pudo recrystalizar en 20 ml de isopropanol, proporcionando 8,7 g de 1-metil-5-benzotetrazol (pureza del 99,4 %). Esto corresponde a un rendimiento del 65 %, basado en el cloruro de ácido usado.

40 Ejemplo 3

A temperatura ambiente, 1 g de cloruro de benzoilo (7,1 mmol) se premezcló con 0,38 g (9,2 mmol) de isocianuro de metilo. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se premezcló con 2,5 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0°C. Esta mezcla de reacción se añadió a 0,46 g de azida de sodio (7,1 mmol) en 0,6 g de piridina (8,5 mmol) en 2,5 ml de acetonitrilo a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta

45 temperatura durante 1 hora. A temperatura ambiente, 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo se añadieron a la mezcla. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. Esto proporcionó 1-metil-5-benzotetrazol con un rendimiento del 70,5 % (pureza del 89 %), basado en el cloruro de ácido usado.

Ejemplo 4

50 A temperatura ambiente, 10 g de cloruro de benzoilo (71 mmol) se premezclaron con 3,7 g (92 mmol) de isocianuro de metilo. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se premezcló con 25 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0°C. Esta mezcla de reacción se añadió a 4,6 g de azida de sodio (71 mmol) en 1,1 g (14 mmol) de piridina en 25 ml de acetonitrilo a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A temperatura ambiente, 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo se añadieron a la

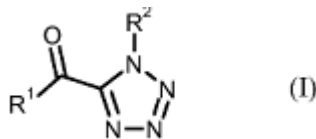
55 mezcla. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas

ES 2 450 124 T3

combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se recristalizó en 20 ml de isopropanol, proporcionando 8,83 g de 1-metil-5-benzotetrazol (pureza del 99,6 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 1-alkiltetrazoles 5-sustituidos de fórmula (I)



en la que

- 5 R¹ es alquilo, o fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, metilsulfonilo, trifluorometilo o arilo,
 R² es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂ o un alcoخالquilo de fórmula [A-O]_m-B,
 A es alcanodiilo C₂-C₄ (alquilenos),
 B es alquilo C₁-C₆,
 10 m es 1 o 2,

caracterizado porque

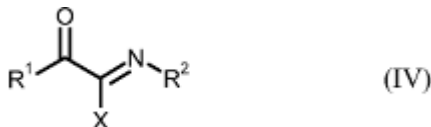
(1) en una primera etapa, un cloruro de ácido de fórmula (II)



- 15 en la que R¹ tiene los significados anteriormente indicados y X es un halógeno, se hace reaccionar con un isocianuro de alquilo de fórmula (III)



en la que R² tiene los significados anteriormente indicados,
 y las iminas de la fórmula (IV) obtenidas de esta forma



- 20 en la que R¹, R² y X tienen los significados anteriormente indicados,
 (2) se hacen reaccionar en una segunda etapa con azidas de la fórmula (V)



en la que

R³ es sodio, potasio, tetrabutilamonio, trimetilsililo, difenilfosforilo, opcionalmente en presencia de una base.

- 25 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usan cloruros de ácido de fórmula (II) e isocianuros de alquilo de fórmula (III) en las que

- R¹ es alquilo C₁-C₈, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, metilsulfonilo, trifluorometilo o fenilo o naftilo,
 X es flúor, cloro o bromo,
 30 R² es alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈ o un alcoخالquilo de fórmula [A-O]_m-B,
 A es -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₃)CH₂-,
 B es alquilo C₁-C₆,
 m es 1.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usan cloruros de ácido de fórmula (II) e isocianuros de alquilo de fórmula (III) en las que

- 5 R¹ es alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, alquilo C₁-C₄- o alcoxi C₁-C₃,
X es flúor o cloro,
R² es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o un alcoxilquilo de fórmula [A-O]_m-B,
A es -(CH₂)₂- o -CH(CH₃)CH₂-,
B es alquilo C₁-C₄,
m es 1.

10 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usan cloruros de ácido de fórmula (II) e isocianuros de alquilo de fórmula (III) en las que

- R¹ es un fenilo no sustituido,
X es cloro,
R² es metilo.

15 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 4, **caracterizado porque** la etapa (2) se lleva a cabo en presencia de una base.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 5, **caracterizado porque** las iminas de fórmula (IV) no se aíslan y se usan adicionalmente *in situ*.