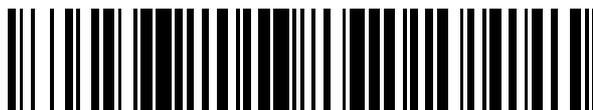


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 039**

51 Int. Cl.:

**C07D 257/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2013 E 13702494 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2812318**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina**

30 Prioridad:

**09.02.2012 EP 12356002**  
**06.03.2012 US 201261607051 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COQUERON, PIERRE-YVES;**  
**DUBOST, CHRISTOPHE;**  
**FORD, MARK y**  
**REBSTOCK, ANNE-SOPHIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 560 039 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

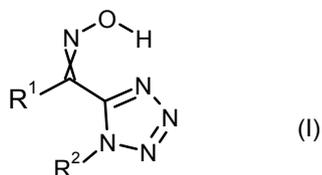
Proceso para la preparación de derivados de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina. Los derivados de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina son compuestos intermedios importantes en la fabricación de ingredientes activos o son ya compuestos eficaces desde un punto de vista fungicida (véase por ej. el documento WO 2010/000841 o EP1426371). Ya se sabe que la N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina se puede preparar por condensación de derivados de hidroxilaminas sobre (1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metanona (cf. EP2407461, EP1426371 y WO2010/103783). Sin embargo, el material de partida, es decir, derivados de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metanona se tiene que sintetizar después de una secuencia multi-etapa o usando un metilisocianuro (cf WO2011/110651) que es un reactivo tóxico y maloliente y que podría causar un problema de gestión de higiene a escala industrial. El documento EP2407461 describe la producción de compuestos de tetrazol-fenilmetanimina partiendo de fenilcetoamida.

La nitrosación de derivados heterocíclicos de bencilo es un proceso solo descrito en dos referencias en la bibliografía (cf Chemical Research in Toxicology, 21(2), 295-307; 2008 y Heterocyclic Communications, 8(6), 613-616; 2002). Se produce mediante el uso de nitrito de sodio, que en un medio ácido, se convierte espontáneamente en una especie nitronio, que después reacciona sobre el derivado heterocíclico de bencilo. Desafortunadamente, esta reacción falla cuando se aplica a los derivados de 5-bencil-1-metil-1H-tetrazol, que son fácilmente accesibles y con buenos rendimientos a partir de los derivados de N-metil-2-fenilacetamida correspondientes, como se describe en Tetrahedron Letters (2010), 51(10), 1404-1406. Aunque con el uso de bases fuertes a baja temperatura, tales como litio diisopropil amida a -78°C, sería de esperar obtener el anión correspondiente de derivados de 5-bencil-1-metil-1H-tetrazol y sufre la nitrosación posterior tras reacción con un éster de nitrito, tales condiciones no son apropiadas para una síntesis técnica. Por lo tanto, el problema sigue siendo encontrar una síntesis técnicamente factible suave de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetaniminas partiendo de los derivados 5-bencil-1-metil-1H-tetrazol fácilmente disponibles. La pKa esperada de protones bencilicos de los derivados de 5-bencil-1-metil-1H-tetrazol anteriormente mencionados debería estar comprendida entre 23 y 25, descartando así el uso de bases suaves, más técnicamente orientadas.

Sorprendentemente, se ha encontrado un proceso para proporcionar derivados de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina, que supera las desventajas anteriormente mencionadas.

Por lo tanto, la invención proporciona un proceso para la preparación de derivados de N-hidroxi-1-(1-alkuil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina de fórmula general (I)



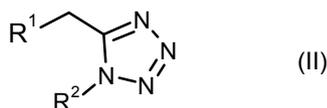
en la que

R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, metilsulfonilo, trifluorometilo o arilo,

R<sup>2</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>,

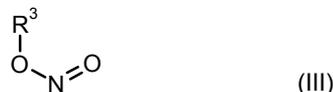
caracterizado por que

(1) en una primera etapa, 5-bencil-1-metil-1H-tetrazoles de la fórmula general (II)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados anteriormente,

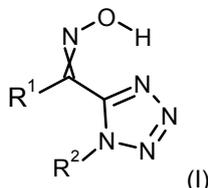
se hacen reaccionar con un derivado de nitrito de la fórmula general (III)



en la que

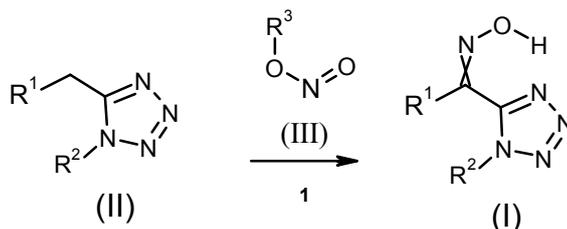
R<sup>3</sup> es un alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> en presencia de una base con una pKa por debajo de 20.

En el contexto de la invención, la fórmula (I)



5 significa que la geometría de los compuestos de fórmula (I) puede ser (E), (Z) o una mezcla de ambos.

El proceso de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



Los 5-bencil-1-metil-1H-tetrazoles usados como materiales de partida cuando se lleva a cabo el proceso según la invención se definen de forma general mediante la fórmula (II).

10 R<sup>1</sup> es preferiblemente fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, metilsulfonyl, trifluorometilo o fenilo o naftilo.

R<sup>1</sup> es particularmente preferiblemente fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

15 R<sup>1</sup> es muy particularmente preferiblemente fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, metilo, t-butilo, metoxi o etoxi.

R<sup>1</sup> es especialmente preferiblemente fenilo sin sustituir.

R<sup>2</sup> es preferiblemente alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

R<sup>2</sup> es particularmente preferiblemente alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>2</sup> es muy particularmente preferiblemente metilo, etilo, trifluorometilo.

20 R<sup>2</sup> es especialmente preferiblemente metilo.

R<sup>3</sup> es preferiblemente un alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Los 5-bencil-1-metil-1H-tetrazoles de la fórmula (II) son conocidos, por ejemplo, están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procesos conocidos (cf. Tetrahedron Letters (2010), 51(10), 1404-1406).

25 Los compuestos de las fórmulas (I) pueden estar presentes también como sales, N-óxidos, complejos metálicos y complejos metaloides de los mismos, bien en forma pura o también como mezclas de diferentes formas isómeras posibles, en particular de estereoisómeros tales como E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, tales como atropisómeros o isómeros R y S, pero en algunos casos también de tautómeros. Tanto los isómeros E como Z, y también los treo y eritro, y los isómeros ópticos, cualquier mezcla deseada de estos isómeros y las posibles formas tautoméricas se incluyen por esta solicitud. En particular, puede mencionarse la posibilidad de isómeros E o Z en el doble enlace del grupo oxima.

30 En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se han usado términos colectivos que generalmente significan representativamente los siguientes sustituyentes:

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Un heteroátomo puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 Aro es fenilo o naftilo.

La primera etapa de reacción (1) tiene lugar preferiblemente en presencia de una base cuando R<sup>3</sup> es un alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>. Las bases adecuadas son bases orgánicas e inorgánicas que se usan habitualmente en tales reacciones. Se da preferencia a usar bases que se seleccionan pero no se limitan a, por ejemplo, el grupo que consiste en hidróxidos, alcoholatos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y aminas terciarias, tales como, pero no limitadas a, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilaminilina, N,N-dimetilbencilamina, piridina, alquilpiridinas, tales como 2-metil-5-etilpiridina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) y diazabicycloundeceno (DBU), o mezclas de los mismos. Se da preferencia particular en la presente memoria a metanolato de sodio, *terc*-butanolato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. Es particularmente preferido el hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La relación molar de base con respecto al compuesto de la fórmula (II) usada es, por ejemplo, 0,8 – 10, preferiblemente 0,9 – 6, particularmente preferiblemente 1,0 – 3. En principio, es posible el uso de cantidades superiores de base, pero no conduce a ninguna realización preferida y es desventajoso por razones de costes.

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

El proceso de acuerdo con la invención puede realizarse generalmente al vacío, a presión atmosférica o a presión superatmosférica.

El proceso de acuerdo con la invención en la etapa (1) se realiza a temperaturas de -80 a +100°C, preferiblemente a temperaturas de -10 a +25 °C.

La presente invención se ilustra con más detalle con referencia a los ejemplos a continuación.

### **Ejemplos de preparación**

Ejemplo 1: Preparación de  $\{[(1\text{-metil-1H-tetrazol-5-il})(\text{fenil})\text{metil}]\text{amino}\}$ oxidanida de sodio

A una suspensión de hidróxido de sodio (115mg, 2,9 mmol) en 1,5mL de etanol se añadieron 460mg de 5-bencil-1-metil-1H-tetrazol (2,6 mmol). La mezcla se agitó 15 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota una disolución de isoamilnitrito (353mg, 3 mmol) en 1mL de etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. A continuación se añadió dietiléter (5mL) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con dietiléter enfriado. El sólido blanco se secó a presión reducida para dar 175mg de la sal sódica de N-hidroxi-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO): d = 7,43 (d, 2H), 7,20 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 3,82 (s, 3H) ppm; logP (pH 2,7): 1.45 ; MS (ESI): 204,1 ([M+H]<sup>+</sup>)

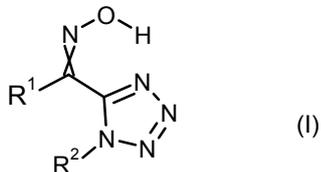
Ejemplo 2 : Preparación de N-hidroxi-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina

A una suspensión de hidróxido de sodio (115mg, 2,9 mmol) en 1,5mL de etanol se añadieron 500mg de 5-bencil-1-metil-1H-tetrazol (2,9 mmol). La mezcla se agitó 15 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota una disolución de isoamilnitrito (353mg, 3 mmol) en 1mL de etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. A continuación se añadieron éter y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con éter y después se acidificó con HCl 0,1M. La disolución neutra resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 272 mg del compuesto del título (mezcla Z:E) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO, señal de agua a δ = 1,56; por simplicidad, solo se han mostrado las señales del diastereoisómero principal): δ = 12,88 (s, 1H), 7,52 (m, 5H), 4,06 (s, 3H)

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de derivados de N-hidroxi-1-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanimina de la fórmula general (I)



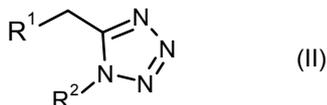
5 en la que

R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, metilsulfonilo, trifluorometilo o fenilo o naftilo,

R<sup>2</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>,

caracterizado por que

10 (1) 5-bencil-1-metil-1H-tetrazoles de la fórmula general (II)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados anteriormente,

se hacen reaccionar con un derivado de nitrito de la fórmula general (III)



15 en la que

R<sup>3</sup> es un alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> en presencia de una base con una pKa por debajo de 20, en donde la reacción tiene lugar a temperaturas de -80 °C a +100 °C.

20 2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que se usan 5-bencil-1-metil-1H-tetrazoles de fórmula (II) en los que

R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, metilsulfonilo, trifluorometilo o fenilo o naftilo;

R<sup>2</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

25

3. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde la relación molar de base al compuesto de la fórmula (II) usada es 0,8 – 10.

30 4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la base se selecciona de la lista que consiste en hidróxidos, alcoholatos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y aminas terciarias.

5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la base se selecciona de la lista que consiste en metanolato de sodio, *terc*-butanolato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

35 6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la base se selecciona de la lista que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la etapa (1) se realiza en un disolvente.