

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 918**

51 Int. Cl.:

**C07C 319/20** (2006.01)

**C07C 323/62** (2006.01)

**C07C 323/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2013 E 13802625 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2931705**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de ácido 2-hidroxibenzoico con sustituyente 4-haloalquil-3-mercapto**

30 Prioridad:

**14.12.2012 EP 12197102**

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

**04.07.2016**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FORD, MARK JAMES y  
KARIG, GUNTER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 575 918 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).

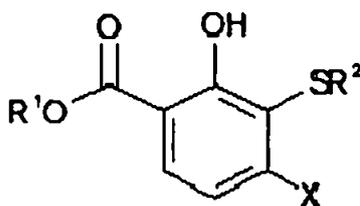
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de derivados de ácido 2-hidroxibenzoico con sustituyente 4-haloalquil-3-mercapto

La invención se refiere a procedimientos de preparación de derivados de ácido 4-haloalquil-3-mercapto-2 sustituido-hidroxibenzoico y al uso de los mismos como intermedios para la síntesis de productos de química fina y de ingredientes agroquímicos activos.

Los derivados del ácido 4-haloalquil-3-mercapto-2 sustituido-hidroxibenzoico de fórmula (I) constituyen un elemento estructural importante en una multitud de sustancias agrónomicamente activas, como se desvela por ejemplo en los documentos US 2011/0045980 A1 y US 2011/0053779 A1.

Tetrahedron Letters 48, (2007), 2321-2323 describe la preparación de compuestos similares sin sustituyentes de halógeno en la posición 4 mediante ciclación (3+3) del 1,3-bis(trimetilsililo)-1,3-dieno determinado.



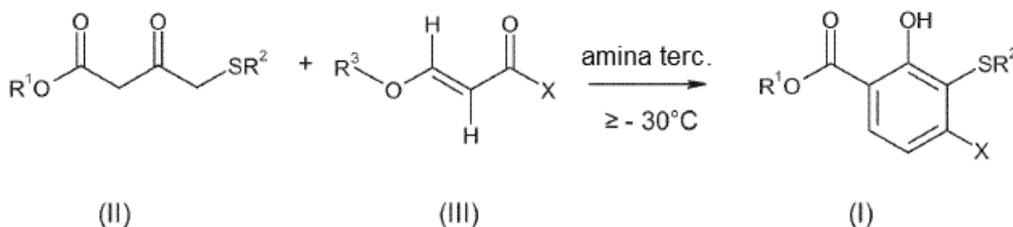
(I)

Sin embargo, los procedimientos especificados en estos documentos para preparar derivados del ácido 4-haloalquil-3-mercapto-2 sustituido-hidroxibenzoico están restringidos a funcionar a escala de laboratorio, puesto que tienen numerosas desventajas y, por tanto, no son utilizables para una producción industrial: materiales de partida costosos, multitud de etapas de reacción, reacciones a temperaturas muy bajas.

Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de preparación de derivados del ácido 4-haloalquil-3-mercapto-2 sustituido-hidroxibenzoico, que supere las desventajas de los procedimientos conocidos del estado de la técnica.

Se ha comprobado ahora que los derivados del ácido 4-haloalquil-3-mercapto-2 sustituido-hidroxibenzoico pueden prepararse de forma barata y con altos rendimientos por reacción de  $\beta$ -ceto ésteres 4-tio sustituidos con alcovinil haloalquil cetonas a una temperatura de  $\geq -30^\circ\text{C}$  en presencia de una base y de un disolvente.

Un objeto de la presente invención es por tanto un procedimiento para preparar derivados del ácido 4-haloalquil-3-mercapto-2 sustituido-hidroxibenzoico de fórmula general (I) caracterizado porque los  $\beta$ -ceto ésteres 4-tio sustituidos de fórmula (II) se hacen reaccionar con alcovinil haloalquil cetonas de fórmula (III) a una temperatura de  $\geq -30^\circ\text{C}$  en presencia de una amina terciaria y de un disolvente, y en los que cada uno de los restos, símbolos e índices se define de la siguiente manera:



$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  significan en cada caso independientemente entre sí alquilo( $C_1-C_6$ ) sustituido con p restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi( $C_1-C_4$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) sustituido con p restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido con p restos del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) y alquiltio( $C_1-C_4$ ), donde dicho heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno,

X es halo-alquilo( $C_1-C_4$ ),

p es 0, 1, 2, 3 o 4.

5 En la fórmula (I) y todas las fórmulas que siguen, los restos alquilo que tienen más de dos átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los restos alquilo, por ejemplo, son metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *iso*-, *terc*- o 2-butilo, pentilos, hexilos tales como *n*-hexilo, isohexilo y 1,3-dimetilbutilo. Cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

Heteroarilo representa, por ejemplo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, pirrolilo y pirazolilo.

10 Cuando un grupo está polisustituido con restos, esto significa que este grupo está sustituido con uno o más restos iguales o diferentes de los mencionados.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, los restos, símbolos e índices se definen cada uno preferentemente de la siguiente manera:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son en cada caso independientemente entre sí

15 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con p restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con p restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fenilo sustituido con p restos del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquilitio(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>),

X es fluoro-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cloro-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

p es 0, 1, 2, 3 o 4.

20 En una forma de realización particularmente preferida X es CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, CFCIH, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

25 Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se usan típicamente en cantidades equimolares. Las aminas terciarias adecuadas son, por ejemplo, trialkilaminas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dietilbencilamina o dimetilbencilamina; *N*-alquilpiperidinas sustituidas o no sustituidas, *N*-alquilmorfolinas o *N*-alquilpirrolidinas. La amina terciaria se usa ya sea como un compuesto individual o como una mezcla de dos o más aminas, en una cantidad catalítica o equimolar o en exceso (de 0,05 a 5 equivalentes, preferentemente de 0,1 a 3 equivalentes, más preferentemente de 0,5 a 1,5 equivalentes), basado en los compuestos de las fórmulas (II) y (III).

30 Los disolventes adecuados son disolventes apróticos tales como éteres (preferentemente tetrahydrofurano), nitrilos (preferentemente acetonitrilo y butironitrilo), haloalcanos (preferentemente diclorometano), ésteres (preferentemente acetato de etilo, acetato de butilo y acetato de isopropilo) y aromáticos (preferentemente tolueno, xileno, clorobenceno, benzonitrilo, anisol y benzotrifluoruro), y mezclas de estos dichos disolventes. Se da preferencia particular a acetonitrilo.

La preparación de los β-ceto ésteres 4-tio sustituidos de fórmula (II) se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2010/59241 A1 y US 4.521.613.

35 La preparación de las alcoxivinil haloalquil cetonas de fórmula (III) se describe, por ejemplo, en el documento US 2008/269059 A1.

40 El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de forma general cargando inicialmente los compuestos de fórmulas (II) y (III) en un disolvente orgánico y añadiendo la amina gota a gota mientras se enfría. El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse también cargando inicialmente el compuesto de fórmula (II) y la amina en un disolvente orgánico y añadiendo el compuesto de fórmula (III) gota a gota mientras se enfría. Es preferible esta última variante.

Típicamente, el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza entre -30 °C y 50 °C, preferentemente dentro del intervalo de -10 °C a 30 °C.

45 El procedimiento de acuerdo con la invención típicamente se realiza a presión ambiente o a una presión de hasta 200 kPa. Preferentemente se realiza a presión ambiente.

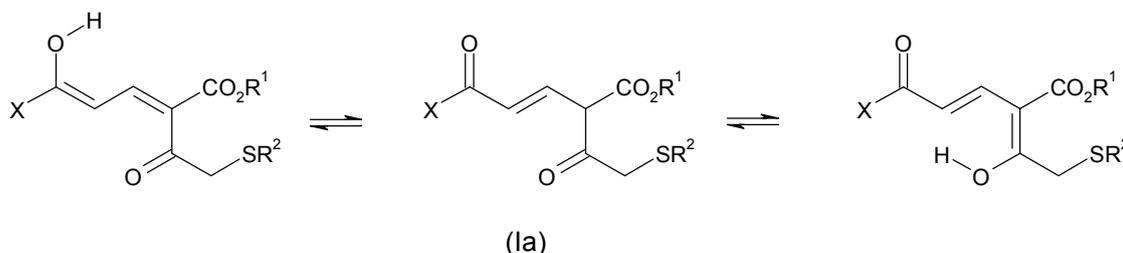
Los compuestos de fórmula (II) pueden usarse también en el procedimiento de acuerdo con la invención en la forma de sales, tal como sales de sodio o potasio.

Típicamente, después de la adición de todos los reactivos complementarios, la mezcla se deja en agitación durante hasta otras 96 horas, preferentemente de 0,05 a 24 horas.

Puede ser ventajoso purificar la mezcla de reacción después de que la reacción haya terminado, por tratamiento con base acuosa, por ejemplo con una solución de hidróxido sódico o una solución de hidróxido potásico.

En este caso, el compuesto de fórmula (I) se trata y se aísla por los procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia.

- 5 En el contexto de la presente invención, se ha comprobado que los compuestos de fórmulas (II) y (III) reaccionan en primer lugar para dar productos de adición de fórmula (Ia), que están presentes con sus tautómeros en un equilibrio, y después reaccionan adicionalmente para dar los compuestos de fórmula (I).



Los productos de adición de fórmula (Ia) son novedosos y análogamente son un objeto de la presente invención.

- 10 Si los compuestos de fórmula (II) se usan en forma de sus sales, los compuestos de fórmula (Ia), por consiguiente, también están presentes en forma de sus sales.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de acuerdo con la invención en detalle.

1. Preparación de éster etílico del ácido 4-trifluorometil-3-metiltio-2-hidroxibenzoico

- 15 Se cargaron inicialmente 100 g de 4-(metilsulfanil)-3-oxobutanoato de etilo y 27,8 g de trietilamina en 260 ml de tolueno y se enfriaron a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron 102,8 g de 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona gota a gota a 0-7 °C en 30 minutos y la mezcla se agitó durante 5 horas más. Después de 16 horas, la reacción se calentó hasta 18 °C. La mezcla de reacción se concentró, se mezcló con 150 ml de acetonitrilo y se concentró a 0,5 kPa. El producto en bruto se mezcló con 2 equivalentes de una solución de hidróxido sódico al 10 % mientras se agitaba y enfriaba con agua enfriada con hielo y se agitó durante 1 hora, y los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron tres veces con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 3,5 % y se secaron por succión. Los sólidos después se mezclaron con 150 ml de agua y 150 ml de tolueno, y se ajustaron a pH 1 con aproximadamente 150 ml de HCl al 10 %, y se introdujo HCl adicional con agitación continuada hasta que el pH permaneció por debajo de 3. Después, las fases filtradas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con tolueno. Las fases de tolueno combinadas se secaron y se concentraron: rendimiento 122,3 g (78 % del teórico). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 11,77 ppm (1H, s), 7,93 ppm (1H, d), 7,23 ppm (1H, d), 4,47 ppm (2H, c), 2,44 ppm (3H, s), 1,45 ppm (3H, t).

2. Preparación de éster etílico del ácido 4-difluorometil-3-metiltio-2-hidroxibenzoico

- 30 Se cargaron inicialmente 60 g de 4-(metilsulfanil)-3-oxobutanoato de etilo y 61,3 g de 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona en 312 g de acetonitrilo y se enfriaron a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A los 30 minutos, se añadieron 17,2 g de trietilamina gota a gota a 0 °C y después la agitación de la mezcla a 0 °C continuó durante 2 horas. La reacción se agitó a 20 °C durante una noche, se concentró y se mezcló con 265 g de solución de hidróxido sódico al 10 %, la mezcla se agitó durante 1 hora y los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron 3 veces con 50 ml de NaOH al 3,5 % y se secaron por succión. Los sólidos se mezclaron después con 250 ml de agua y 250 ml de tolueno y se ajustaron a pH 1 con HCl al 10 %, y se introdujo HCl adicional con agitación continuada hasta que el pH permaneció por debajo de 3. Finalmente, las fases filtradas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con tolueno. Las fases de tolueno combinadas se secaron y se concentraron: rendimiento 53,7 g (60,1 % del teórico). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 11,73 ppm (1H, s), 7,95 ppm (1H, d), 7,22 ppm (1H, d), 7,11-7,25-7,39 ppm (1H, t, CHF<sub>2</sub>), 4,46 ppm (2H, c), 2,41 ppm (3H, s), 1,44 ppm (3H, t).

3. Preparación de éster etílico del ácido 4-(clorodifluorometil)-3-metiltio-2-hidroxibenzoico

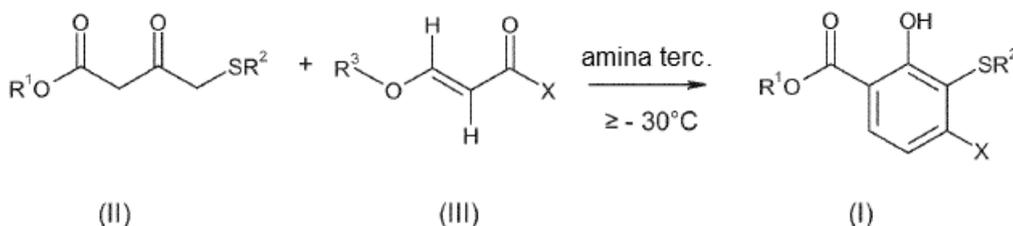
- 40 Se cargaron inicialmente 1,1 g de 4-(metilsulfanil)-3-oxobutanoato de etilo y 0,294 g de trietilamina en 3,3 ml de tolueno en atmósfera de argón y se enfriaron a 0 °C. A los 15 minutos a 0-7 °C, se añadieron 1,385 g de 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona gota a gota. La reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se concentró y el residuo se mezcló con 4,64 g de NaOH (potencia del 10 %) mientras se enfriaba con hielo, y se agitó durante 6 horas. El precipitado se retiró por filtración con succión usando una frita de vidrio de POR3, y se lavó con un poco de agua enfriada con hielo y después con *n*-heptano. Se añadió HCl al 10 % al sólido aún húmedo, y la mezcla se cubrió con tolueno y se agitó (2 horas) hasta que se hubieron formado dos capas claras. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Rendimiento 1,25 g (70,5 % del teórico). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 11,79 (1 H, s), 7,91 (1H, d), 7,20 (d, 1H), 4,47 (2 H, c), 2,45 (3H, s), 1,44 ppm (3H, t).

- 50 4. Preparación de éster etílico del ácido 4-(clorodifluorometil)-3-(4-fluorofeniltio)-2-hidroxibenzoico

Por analogía con el Ejemplo 3 anterior, se preparó éster etílico del ácido 4-(clorodifluorometil)-3-(4-fluorofeniltio)-2-hidroxibenzoico con un rendimiento del 57,6 % (del teórico). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 11,64 ppm (1H, s), 8,01 ppm (1H, d), 7,32 ppm (1H, d), 7,23-7,28 ppm (2H, m), 6,90-6,99 ppm (2H, m), 4,44 ppm (2H, c), 1,43 ppm (3H, t).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de derivados del ácido 2-hidroxibenzoico con sustituyente 4-haloalquil-3-mercapto de fórmula general (I), **caracterizado porque** se hacen reaccionar  $\beta$ -ceto ésteres con sustituyente 4-tio de fórmula (II) con alcovinil haloalquil cetonas de fórmula (III) a una temperatura de  $\geq -30^\circ\text{C}$  en presencia de una amina terciaria y de un disolvente, y en el que cada uno de los restos, símbolos e índices se define de la siguiente manera:



- $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son en cada caso independientemente entre sí alquilo( $C_1-C_6$ ) sustituido con  $p$  restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi( $C_1-C_4$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) sustituido con  $p$  restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido con  $p$  restos del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) y alquiltio( $C_1-C_4$ ), donde dicho heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno,

- X es halo-alquilo( $C_1-C_4$ ),  
 $p$  es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de los restos, símbolos e índices tienen los siguientes significados:

- $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son en cada caso independientemente entre sí alquilo( $C_1-C_4$ ) sustituido con  $p$  restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi( $C_1-C_2$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) sustituido con  $p$  restos del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo( $C_1-C_2$ ) y alcoxi( $C_1-C_2$ ), fenilo sustituido con  $p$  restos del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo( $C_1-C_2$ ), alcoxi( $C_1-C_2$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) y alquiltio( $C_1-C_2$ ),  
 X es fluoro-alquilo( $C_1-C_3$ ) o cloro-alquilo( $C_1-C_3$ ),  
 $p$  es 0, 1, 2, 3 o 4.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que X es  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CFH}_2$ ,  $\text{CFClH}$ ,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$  o  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usan de 0,1 a 3 equivalentes de la amina terciaria.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usan de 0,5 a 1,5 equivalentes de la amina terciaria.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se usa acetonitrilo como disolvente.

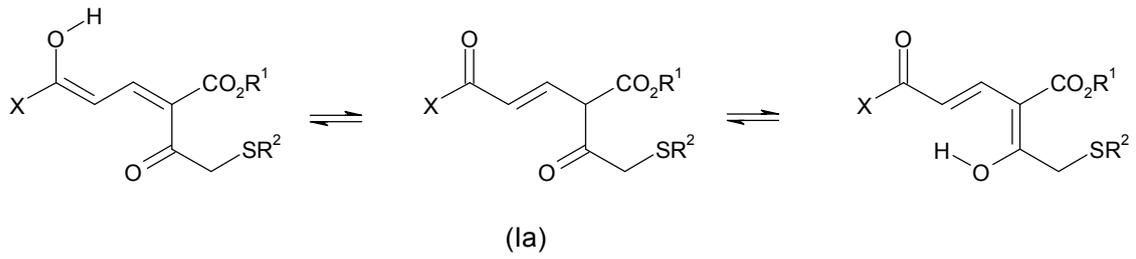
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula (II) y la amina se cargan inicialmente en un disolvente orgánico y el compuesto de fórmula (III) se añade gota a gota mientras se enfría.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción se realiza a una temperatura de  $-30^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$ .

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la reacción se realiza a una temperatura de  $-10^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ .

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mezcla de reacción se trata, después de que la reacción haya terminado, con una solución acuosa de NaOH o de KOH.

11. Compuestos de fórmula (Ia)



o tautómeros de los mismos, en los que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y X son cada uno como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 3.