

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 048**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015 PCT/EP2015/061623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181189**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15724677 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3148976**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados dihidroisoxazol**

30 Prioridad:

28.05.2014 EP 14170155

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

07.11.2019

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**HÖMBERGER, GÜNTER;
FORD, MARK JAMES;
HÜGEL, ANDREAS y
TSUCHIYA, TOMOKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 730 048 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

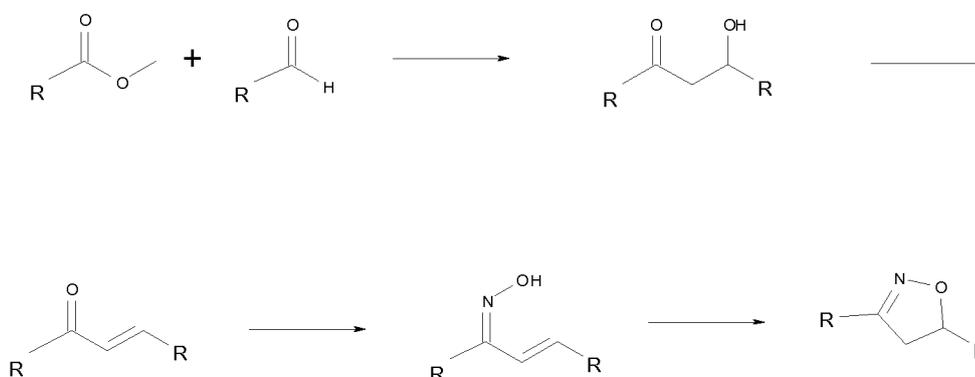
Procedimiento para la preparación de derivados dihidroisoxazol

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de derivados dihidroisoxazol.

Los dihidroisoxazoles son precursores valiosos de los principios activos fungicidas o herbicidas (documentos US 2011/0223257 A1, WO 1995/007897 A1) o fármacos como los inhibidores de HDAC contra el cáncer (documento WO 2008/006561 A1).

Los derivados de dihidroisoxazol conocidos se preparan mediante el tratamiento de una cetona insaturada con derivado del ácido hidroxámico y el posterior cierre del anillo (Esquema 1). Los ejemplos pueden encontrarse en A.A.R. Mohamed y M.H.A. Eman, *Monatsh. Chem.*, 140, 229 (2009), T. Shah y V. Desai, *J. Serb. Chem. Soc.*, 72, 443 (2007), S.B. Lohiya y B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, 25B, 279 (1996), S.R. Mohane, V.G. Thakare y B.N. Berad, *Asian J. Chem.*, 21, 7422 (2009), V. Tiwari, P. Ali y J. Meshram, *Ultrasonics Sonochem.*, 18, 911 (2011) o M. Kidwai, S. Kukreja y R. Thakur, *Lett. Org. Chem.*, 3, 135 (2006).

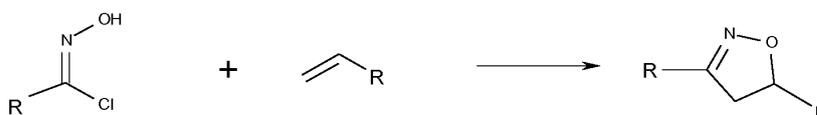
Esquema 1:



La desventaja de este procedimiento es que los regioisómeros pueden aparecer y que se necesitan múltiples etapas para producir el producto final.

Alternativamente, los derivados de dihidroisoxazol pueden prepararse mediante la adición de 1,3-dipolo (Tetrahedron 2000, 56, 1057 - 1064; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1976, 24, 1757 o el documento WO2011/085170) (Esquema 2):

Esquema 2:



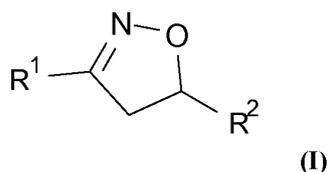
La desventaja de este procedimiento es que tiene que usarse una base que - dependiendo de si se encuentran presentes grupos funcionales lábiles en el material de partida - puede provocar reacciones secundarias. Esto generalmente conduce a rendimientos reducidos si la reacción avanza en su totalidad.

La preparación de 3-(2-haloetanon)-5-(halofenil)isoxazolininas por 1,3-cicloaddición partiendo de cloruros de hidroximinino y haloestirenos en presencia de bicarbonato sódico se desvela en el documento WO 2009/094445, el documento WO 2011/085170 y el documento WO 2013/127808.

La preparación de isoxazolininas por adición intramolecular de un óxido de nitrilo a un grupo alqueno en presencia de ácidos de Lewis también se conoce (U. Hidemitsu y col., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1989, 289-295).

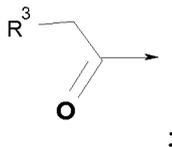
A la luz de la técnica anterior descrita anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento que no tenga las desventajas anteriormente mencionadas y por lo tanto dé una vía para obtener los derivados de dihidroisoxazol en altos rendimientos.

El objeto descrito anteriormente se logró mediante un procedimiento para la preparación de dihidroisoxazoles de fórmula (I),



en la que

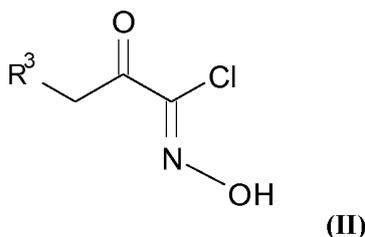
R¹ es cetona (a)



5 R² es fenilo que está opcionalmente sustituido una vez o más a menudo independientemente entre sí por halógeno y alquilsulfoniloxi C₁-C₄;

R³ se selecciona de cloro o bromo;

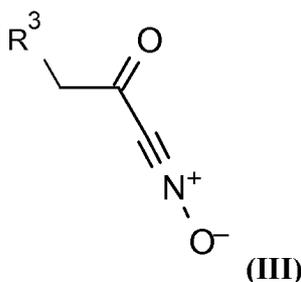
caracterizado porque los hidroximiinocloruros de fórmula (II),



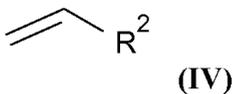
10 en la que

R³ es como se define anteriormente

se hacen reaccionar a través de una reacción de eliminación con los compuestos de fórmula (III)



que se transforman in situ en los compuestos de fórmula (I) después de la adición de (IV)



15

en la que R² es como se define anteriormente en presencia de una base, un ácido y un disolvente en pH ácido.

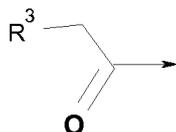
De manera sorprendente, los pirazoles de fórmula (I) pueden prepararse en las condiciones de la invención con buenos rendimientos y en alta pureza, lo que significa que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas anteriormente mencionadas de los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior.

20 Esta reacción puede considerarse sorprendente ya que la eliminación del HCl del compuesto de fórmula (II) no se esperaría en las condiciones en las que el pH es inferior a 7 (ácido). Bastante al contrario, estas condiciones normalmente se usan para preparar el hidroximiinocloruro, por ejemplo, descrito en J. Org. Chem. 45, 3916 (1980) o en el documento US 5.064.844. De este modo, fue extremadamente sorprendente encontrar que a niveles de pH significativamente inferiores a 7, preferentemente entre un pH 3 y un pH 5, el 1,3-dipolo (Fórmula III) puede generarse eficientemente y atraparse posteriormente con los derivados alqueno para formar compuestos de fórmula (I).

25

Se da preferencia a un procedimiento de acuerdo con la invención en el que las definiciones de los restos de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) se definen como sigue:

R¹ es cetona (a)



5 R² es fenilo sustituido con cloro y metilsulfoniloxi;
R³ es cloro.

Definiciones generales

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, donde los sustituyentes en el caso de las polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

10 En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se usaron los términos colectivos que son generalmente representativos de los siguientes sustituyentes:

Halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo y preferentemente flúor, cloro, bromo y más preferentemente cloro.

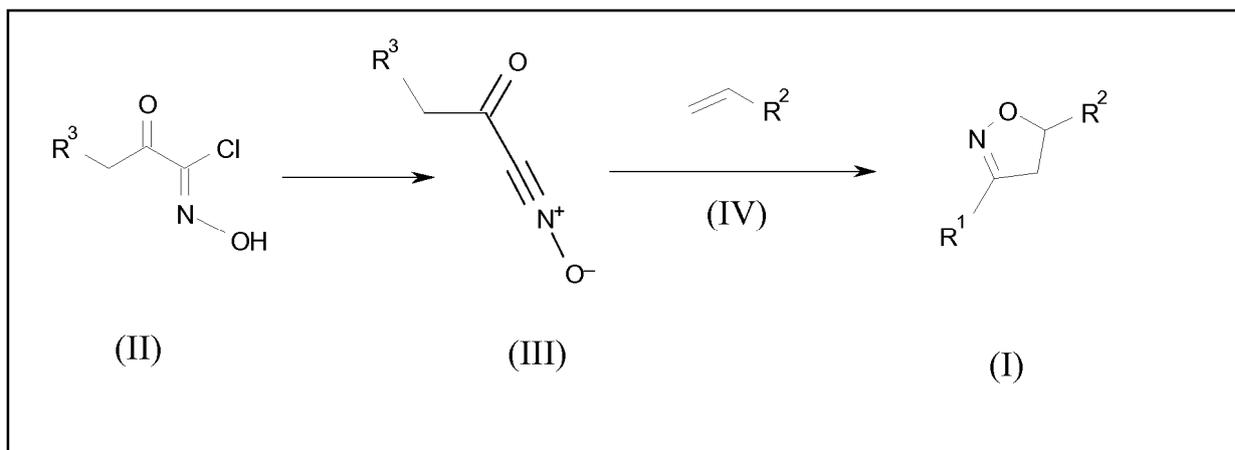
15 **Alquilo:** radicales hidrocarbilo saturados, de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitados a) alquilo C₁-C₄ tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo. Esta definición también se aplica al alquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, alquilsulfonilo, alcoxi.

20 Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquier forma isomérica diferente posible, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro e isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Tanto los isómeros E como Z se desvelan y se reivindican, como los isómeros treo y eritro y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros y también las posibles formas tautoméricas.

Descripción del procedimiento

El procedimiento se ilustra en el Esquema 3:

Esquema 3



25 Los hidroxiiminocloruros de fórmula (II) se hacen reaccionar a través de una reacción de eliminación con los compuestos de fórmula (III) que se transforman *in situ* en los compuestos de fórmula (I) después de la adición de (IV) en presencia de una base, un ácido y un disolvente a pH ácido.

30 Para la reacción de acuerdo con la invención es decisivo controlar el nivel de pH. La reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas mediante la adición de un sistema tampón o mediante la adición de una base débil para capturar espontáneamente el HCl eliminado asegurando de esta manera que no se produzca desprotonación adicional de los compuestos de fórmula (IV), (III) o (I). Preferentemente, el nivel de pH está entre pH 3 y pH 5, más preferentemente está entre pH 3,5 y pH 4,5.

La base débil puede tomarse por ejemplo del grupo de carbonatos de hidrógeno, como hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico, o del grupo de hidrogenofosfatos, como (di)hidrogenofosfato (di)sódico o (di)hidrogenofosfato (di)potásico o del grupo de sales alcalinas de ácidos orgánicos, como acetato sódico o benzoato sódico. Se prefiere el hidrogenocarbonato sódico.

- 5 El sistema tampón consiste en un ácido débil y una sal del ácido débil, puede por ejemplo tomarse de ácido acético / acetato sódico o ácido acético / acetato de amonio o ácido fórmico / formiato sódico o dihidrogenofosfato / monohidrogenofosfato. Se prefiere el ácido acético / acetato sódico.

- 10 La reacción puede realizarse en un disolvente, tomado del grupo de halogenoalcanos como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano o del grupo de compuestos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno o del grupo de disolventes apróticos polares como N-N-dialquilformamida, -acetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropileno urea, tetrametil urea o en nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo, en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o isobutanol, en éteres como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, en cetonas como acetona, metilisobutil cetona en ésteres carboxílicos como acetato de etilo, acetato de butilo. La reacción puede realizarse en mezclas de estos disolventes. Preferentemente la reacción puede realizarse en acetonitrilo, acetato de etilo y en una mezcla de los anteriores. Ventajosamente, la reacción puede realizarse en presencia de agua.

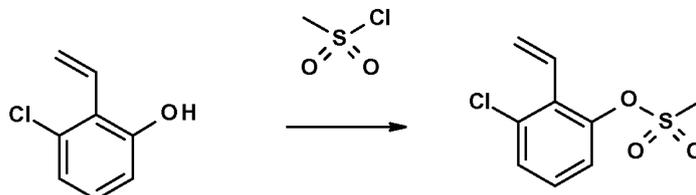
La reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de -10 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, que se usa, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 50 °C, más preferentemente en el intervalo de 5 °C a 40 °C.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) son conocidos y pueden prepararse como se describe en J. Org. Chem. 45, 3916 (1980) o el documento US 5.064.844.

Los compuestos de fórmula (IV) son muy conocidos. Se encuentran disponibles en el mercado o bien pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía convencional como "Organic Synthesis", por ejemplo en Organic Synthesis 1928, 8, 84 ; Organic Synthesis 1948, 28, 31; Organic Synthesis 1953, 33, 62; Organic Synthesis 1966, 46, 89; Organic Synthesis 2006, 83, 45.

25 Ejemplos

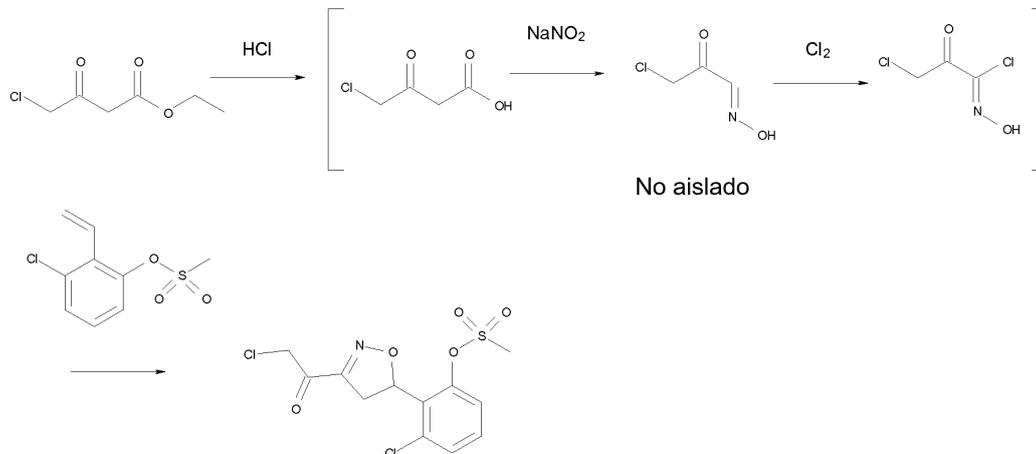
Preparación del metansulfonato de 3-cloro-2-vinilfenilo



- 30 Se enfrían 6 g (0,038 mol) de 3-cloro-2-vinilfenol, disueltos en 50 ml de tolueno, hasta 0-5 °C. Se añaden 4,4 g (0,043 mol) de trietilamina y luego una solución de 4,9 g (0,043 mol) de cloruro del ácido metansulfónico en 5 ml de tolueno se agrega a 0-5 °C en 15 minutos. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 25 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 25 ml de agua. El disolvente se destila a 30 °C con vacío y el residuo se cristaliza a partir de heptano/terc-butilmetiléter.

Se reciben 5 g de metansulfonato de 3-cloro-2-vinilfenilo con una pureza del 95 % (rendimiento: 56 %).

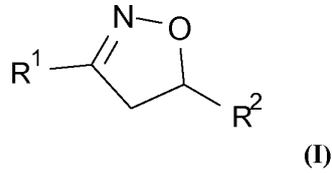
Preparación de metansulfonato de 3-cloro-2-[3-(cloroacetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenilo



- Una mezcla de 92 g (0,55 mol) de etil-4-cloro acetoacetato y 542 g de ácido clorhídrico al 37% se agita a 25 °C durante 24. La mezcla se concentra hasta 320 g a 40 °C con vacío y se enfría hasta 5 °C. Se añaden 215 g de hidróxido sódico al 20%, de modo tal que la temperatura interna no exceda los 10 °C. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añaden 159 g de una solución al 20 % de nitrito sódico durante 15 minutos. Se observa desprendimiento de gases y finalmente la)-1-cloro-3-(hidroxiimino)acetona precipita. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la mezcla se extrae una vez con 360 ml de acetato de etilo y dos veces con 120 ml de acetato de etilo cada una. A las fases orgánicas combinadas se añaden 51 g de hidrogenocarbonato sódico y 29 g de agua. Se introducen 37,6 g de gas de cloro durante 30 min a una temperatura de 0-5 °C. Después de agitar durante 30 min a 0-5 °C la mitad de la mezcla se separa y a esto se añaden 46,4 g de metansulfonato de 3-cloro-2-vinilfenilo (0,199 mol). La mezcla se calienta a 35 °C y se agita, mientras el pH de la mezcla se ajusta entre 4,3 y 4,5 mediante la adición de una solución acuosa al 25 % de hidrogenocarbonato potásico. La segunda mitad de la solución de oxima de cloro se añade después de 1 hora. Se continúa con la agitación a 35 °C durante 4 horas adicionales, mientras se mantiene el pH entre 4,3 y 4,5 con una cantidad total de 129 g de hidrogenocarbonato potásico al 25 %. La mezcla se enfría a 20 °C y las fases se separan. La fase orgánica se concentra a 106 g a 30 °C al vacío. Se añaden 160 ml de etanol al aceite residual y la mezcla se calienta a 70 °C. Después la mezcla se enfría lentamente hasta 20 °C con sembrado intermedio. El producto precipita y se continúa la agitación a 0 °C durante 1 hora. El producto se retira por filtración, se lava con etanol frío y se seca a 30 °C al vacío.
- Se recibieron 55,6 g de metansulfonato de 3-cloro-2-[3-(cloroacetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenilo con una pureza del 97 % (rendimiento: 77 %).

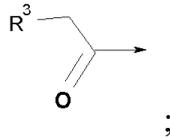
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar dihidroisoxazoles de fórmula (I),



en la que

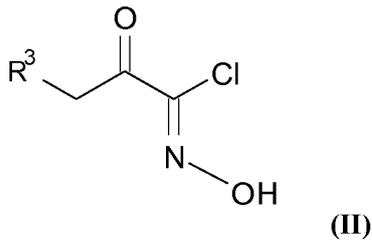
5 R¹ es cetona (a)



R² es fenilo que está opcionalmente sustituido una vez o más a menudo independientemente entre sí por halógeno y alquilsulfoniloxi C₁-C₄;

R³ se selecciona de cloro o bromo

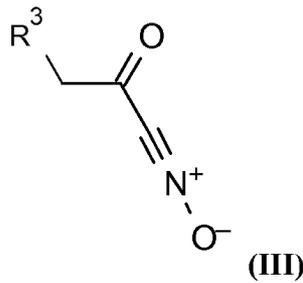
10 **caracterizado porque** los hidroxiiimocloruros de fórmula (II),



en la que

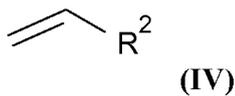
R³ es como se define anteriormente

se hacen reaccionar a través de una reacción de eliminación con los compuestos de fórmula (III)



15

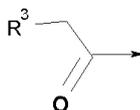
que se transforman in situ en los compuestos de fórmula (I) después de la adición de (IV)



en la que R² es como se define anteriormente en presencia de una base, un ácido y un disolvente en pH ácido.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

20 R¹ es cetona (a)



R² es fenilo sustituido con cloro y metilsulfoniloxi;
R³ es cloro.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 en el que el pH es de 3,5 a 4,5.
 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que se usa una solución tamponada que comprende ácido acético y acetato sódico.
- 5