



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 560**

51 Int. Cl.:
C07D 317/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05009301 .2**

86 Fecha de presentación : **28.04.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1595876**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados del ácido difluorobenzo-[1-3]-dioxol-5-carboxílico.**

30 Prioridad: **14.05.2004 DE 10 2004 024 010**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Saltigo GmbH**
Business-Park Katzberg Katzbergstrasse 1
40764 Langenfeld, DE

72 Inventor/es: **Pleschke, Axel y**
Marhold, Albrecht

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 del ácido difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico y sus derivados, así como a su uso para la producción de fármacos y productos fitosanitarios.

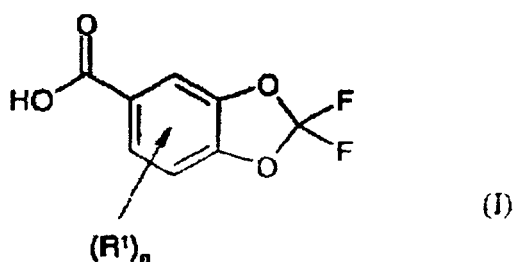
El ácido difluorobenzodioxol-5-carboxílico y sus derivados desempeñan un papel importante como precursores de principios activos agroquímicos y farmacéuticos, véase también el documento US 4.895.871.

El documento DE 10038019 da a conocer un procedimiento, en el que se hace reaccionar 2,2-difluoro-benzo [1,3]dioxol con urotropina y fluoruro de hidrógeno para que resulte 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxaldehído, después de lo cual el aldehído obtenido se convierte en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico.

Hasta ahora se conocen dos procedimientos para la preparación de ácido difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico y sus derivados. Así se describe en el documento US 4.895.871 una secuencia de síntesis de dos etapas partiendo de difluorobenzo-[1,3]-dioxol, que prevé una etapa de bromación así como una litiación, extinción con dióxido de carbono y tratamiento ácido acuoso. Debido a los compuestos intermedios organolíticos altamente sensibles, este procedimiento es impracticable para una aplicación industrial. Además se conoce partir de Yagupolski, Troitskaya, Russ. J. Org. Chem., 30.9.1960, 3129-3132, clorar ácido benzodioxol-5-carboxílico en primer lugar con pentacloruro de fósforo para que resulte cloruro del ácido diclorobenzodioxol-5-carboxílico y realizar la reacción posterior con trifluoruro de antimonio para que resulte fluoruro del ácido difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico. Debido al alto precio y a la toxicidad del fluoruro de antimonio este procedimiento tampoco puede aplicarse a escala industrial.

Por tanto existía la necesidad de un procedimiento que permita la preparación de ácido difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico y sus derivados partiendo de eductos fácilmente disponibles también a escala técnica.

Se encontró ahora un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (I),

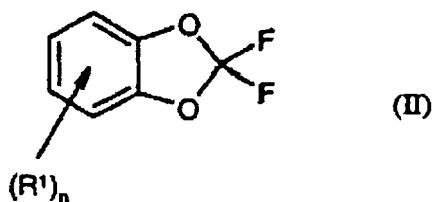


en la que

R¹ representa alquilo C₁-C₁₂, fluoroalquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, fluoroalcoxilo C₁-C₁₂, bromo, cloro o flúor y

n representa 0, 1, 2, ó 3,

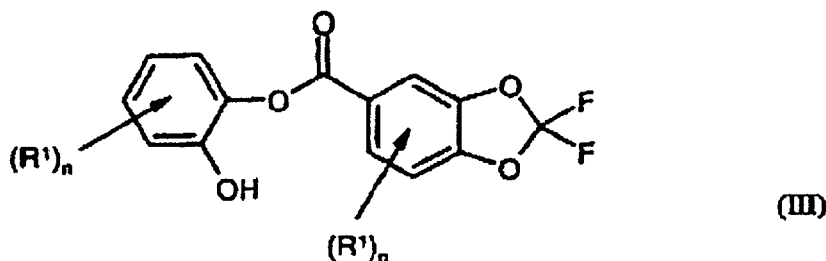
que se caracteriza porque se hacen reaccionar en primer lugar compuestos de fórmula (II)



en presencia

- de trifluoruro de boro y
- ácido fluorhídrico

para que resulten compuestos de fórmula (III),



y se hidrolizan los compuestos de fórmula (III) eventualmente tras la separación por destilación al menos de manera parcial del trifluoruro de boro y/o ácido fluorhídrico en medio alcalino o ácido acuoso para que resulten compuestos de fórmula (I).

El marco de la invención comprende todas las definiciones de restos, parámetros y aclaraciones entre sí, citados anteriormente y representados a continuación, mencionados en general o en intervalos de preferencia, o sea también entre los respectivos intervalos e intervalos de preferencia en cualquier combinación.

Alquilo o alcoxilo representa en cada caso independientemente un resto alquilo o alcoxilo, de cadena lineal, cíclico, ramificado o no ramificado, pudiendo estar sustituidos además los restos mencionados eventualmente con restos alcoxilo C₁-C₄.

Alquilo C₁-C₁₂ representa por ejemplo y preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo y n-dodecilo.

Alcoxilo C₁-C₁₂ representa por ejemplo y preferiblemente metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, tert-butoxilo, n-pentoxilo, ciclohexoxilo, ciclopentoxilo, n-hexoxilo, n-heptoxilo, n-octoxilo, n-decoxilo y n-dodecoxilo.

Fluoroalquilo o fluoroalcoxilo representa en cada caso independientemente un resto alquilo o resto alcoxilo de cadena lineal, cíclico, ramificado o no ramificado, que está mono-, poli- o completamente sustituido con átomos de flúor.

A modo de ejemplo fluoroalquilo C₁-C₁₂ representa trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, nonafluorobutilo, heptafluoroisopropilo, perfluorooctilo y perfluorododecilo.

A modo de ejemplo fluoroalcoxilo C₁-C₁₂ representa trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo, nonafluorobutoxilo, heptafluoroisopropoxilo, perfluorooctoxilo y perfluorododecoxilo.

A continuación se definen los modelos de sustitución preferidos:

R¹ representa con especial preferencia metilo, etilo, n-propilo, cloro, flúor y bromo, representa con muy especial preferencia cloro o flúor.

n representa preferiblemente 0, 1 ó 2, representa con especial preferencia 0 ó 1 y representa con muy especial preferencia 0.

Los compuestos de fórmula (II) preferidos son 2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxol, 2,2-difluoro-5-clorobenzo-[1,3]-dioxol y 2,2-difluoro-(5-bromobenzo)-[1,3]-dioxol.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos son ácido 2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico, ácido 6-cloro-2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico y ácido 2,2-difluoro-(6-bromobenzo)-[1,3]-dioxol-5-carboxílico.

Los compuestos de fórmula (III) no se han descrito hasta el momento y por tanto están comprendidos igualmente en la invención como compuestos intermedios indispensables. A este respecto, el significado incluyendo los intervalos preferidos mencionados es válido para R¹ y n de manera idéntica.

Los compuestos de fórmula (III) preferidos son éster 2-hidroxifenílico del ácido 2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico, éster 5-cloro-2-hidroxi-fenílico del ácido 6-cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico y éster 2-hidroxifenílico del ácido 5-bromo-2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico.

ES 2 297 560 T3

El procedimiento según la invención se realiza en presencia de trifluoruro de boro y ácido fluorhídrico. A este respecto está claro para el experto que los dos componentes se unen para que resulte el ácido tetrafluorobórico, sin que esto se mencione aparte en cada caso.

La proporción molar de trifluoruro de boro a compuestos de fórmula (I) puede ascender por ejemplo a 0,1 a 10, sin embargo preferiblemente a 0,3 a 3 y con especial preferencia a 0,4 a 0,7. Son posibles cantidades mayores, pero no rentables.

La proporción molar de ácido fluorhídrico a compuestos de fórmula (I) puede ascender por ejemplo a 0,1 a 100, sin embargo preferiblemente a 1 a 30 y con especial preferencia a 2 a 15. Son posibles cantidades mayores, pero no rentables.

La temperatura de reacción puede ascender en la primera etapa por ejemplo a -30°C a 100°C, preferiblemente a 0°C a 50°C, la presión de reacción a 50 kPa (0,5 bar) a 10.000 kPa (100 bar), preferiblemente a 90 kPa (0,9 bar) a 1.200 kPa (12 bar).

El orden de dosificación entre el compuesto de fórmula (I), trifluoruro de boro y ácido fluorhídrico es cualquiera, sin embargo, por motivos de practicabilidad se mezcla preferiblemente ácido fluorhídrico con trifluoruro de boro y a continuación con el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (I) en primer lugar con ácido fluorhídrico y después con trifluoruro de boro.

Los compuestos de fórmula (III) que se producen en la primera etapa, se hidrolizan preferiblemente tras la separación por destilación al menos de manera parcial del trifluoruro de boro y/o ácido fluorhídrico en medio alcalino o ácido acuoso para que resulten compuestos de fórmula (I).

A este respecto, de manera parcial significa preferiblemente la separación por destilación desde el 60% hasta el 98% del trifluoruro de boro y/o ácido fluorhídrico en exceso.

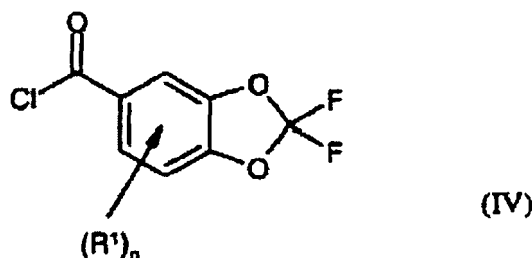
Preferiblemente se realiza la hidrólisis en medio alcalino acuoso, significando alcalino acuoso como normalmente en general un valor de pH superior a 7 a 25°C. A este respecto, para la hidrólisis pueden usarse por ejemplo hidróxidos o carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferiblemente hidróxidos de metal alcalino o en cada caso disoluciones acuosas de los mismos, con especial preferencia es una solución acuosa de hidróxido de potasio al 1% en peso al 50% en peso.

En el caso de la hidrólisis alcalina se producen en primer lugar los fenolatos correspondientes a la fórmula (III), que están comprendidos igualmente en la invención, antes de que se formen las sales de ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (I).

Para la separación de los ácidos carboxílicos libres según la fórmula (I) se acidifica preferiblemente en el caso de la hidrólisis alcalina, y concretamente con un ácido que tiene un valor de pKa a 25°C, que es superior, preferiblemente es superior al menos en 2 unidades, al del ácido que va a separarse. Por ejemplo puede usarse eventualmente ácido sulfúrico diluido con agua.

De la manera según la invención pueden obtenerse de manera sencilla los compuestos de fórmula (I) con alta pureza y rendimiento.

La invención comprende además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV)



en la que

R¹ y n tienen los significados e intervalos preferidos mencionados anteriormente,

que se caracteriza porque es el procedimiento descrito anteriormente y comprende como etapa adicional la reacción con un agente de cloración.

ES 2 297 560 T3

Como agente de cloración son adecuados por ejemplo y especialmente el cloruro de tionilo, fosgeno y cloruro de fosforilo.

Los compuestos de fórmula (III) según la invención y sus fenolatos son adecuados especialmente para su aplicación en un procedimiento para la producción de fármacos, productos agroquímicos o productos intermedios de los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Éster 2-hidroxifenílico del ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Se disponen a 0°C 880 ml de HF y se introducen a presión 259 g de BF₃ en el plazo de 30 min. A continuación se añaden 1000 g de difluorobenzodioxol en el plazo de 30 min. y se aplica una presión de 100 kPa (1 bar) de nitrógeno. Se aumenta la temperatura en el plazo de 30 min. hasta 15°C y a continuación se vuelve a agitar durante 10 horas a 15°C.

Se carga la preparación en 1500 g de agua con hielo y se disuelve el precipitado cristalino mediante la adición de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y se ajusta hasta pH 5 con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. De nuevo se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtienen 811 g de un sólido incoloro ($\approx$ 43,3% o 86,6% con respecto al difluorobenzodioxol utilizado).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 9,83 (b, 1 H), 8,07 (m, 2 H), 7,59 (m, 1H), 7,15 (m, 2 H), 7,02 (m, 1 H), 6,87 (m, 1H)

Ejemplo 2

Ácido 2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxol-5-carboxílico

Se disponen a 0°C 1012 g de HF y se introducen a presión 257 g de BF₃ en el plazo de 60 min. A continuación se añaden 1000 g de difluorobenzodioxol en el plazo de 60 minutos y se aumenta la temperatura en el plazo de 30 min. hasta 15°C. A continuación se vuelve a agitar durante 16 horas a 15°C. A continuación se separan por destilación 773 g de HF a presión normal hasta 55°C de temperatura interna.

Se disponen 5 l de solución de KOH al 10% y se añade gota a gota con refrigeración el residuo de la destilación. Después de finalizar la adición se vuelve a agitar durante 6 horas a 50°C, manteniéndose el valor de pH mediante la adición de KOH entre 10 y 11. A continuación se enfría la preparación, se separa por succión el precipitado y se ajusta la solución madre hasta pH 5 con ácido sulfúrico. Después de separar por succión y secar se obtienen 529 g de un sólido beige. Rendimiento: 40,7% $\approx$ 81,4% con respecto al difluorobenzodioxol.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 13,52 (b, 1 H), 7,87 (m, 2 H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 3

Éster 2-hidroxi-fenílico del ácido 6-cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Se disponen a 0°C 830 g de HF y se introducen a presión 211 g de BF₃ en el plazo de 30 min. A continuación se añaden 1000 g de 5-cloro-difluorobenzodioxol en el plazo de 30 min. y se aumenta la temperatura en el plazo de 30 min. hasta 15°C. A continuación se vuelve a agitar durante 10 horas a 15°C.

Se añade la preparación a 1500 g de agua con hielo y se disuelve el precipitado cristalino mediante la adición de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y se ajusta hasta pH 5 con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. De nuevo se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtienen 1122 g de un sólido incoloro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): 10,32 (b, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H).

Ejemplo 4

Ácido 6-cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Se disponen a 0°C 723 ml de HF y se introducen a presión 212 g de BF₃ en el plazo de 60 min. A continuación se añaden 1000 g de 5-clorodifluorobenzodioxol en el plazo de 60 minutos y se aumenta la temperatura en el plazo de 30 min. hasta 15°C. A continuación se vuelve a agitar durante 16 horas a 15°C. Después se separa por destilación HF a presión normal hasta 55°C de temperatura interna.

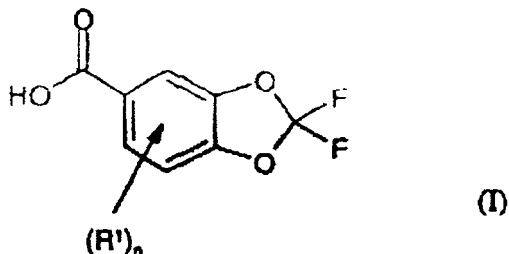
ES 2 297 560 T3

Se disponen 5 l de solución de KOH al 10% y se añade gota a gota con refrigeración el residuo de la destilación. Después de finalizar la adición se vuelve a agitar durante 6 horas a 50°C, manteniéndose el pH mediante la adición de KOH entre 10 y 11. Se enfría la preparación, se separa por succión el precipitado y se ajusta la solución madre hasta pH 5 con ácido sulfúrico. Después de separar por succión y secar se obtienen 466 g de un sólido beige claro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- D_6): 13,52 (b, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

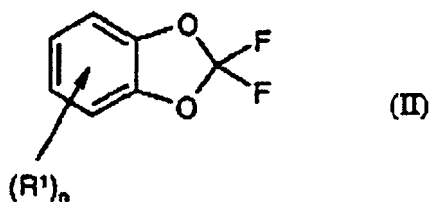
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I),



en la que

R^1 representa alquilo C_1-C_{12} , fluoroalquilo C_1-C_{12} , alcoxilo C_1-C_{12} , fluoroalcoxilo C_1-C_{12} , bromo, cloro o flúor y n representa 0, 1, 2, ó 3, pudiendo estar sustituidos adicionalmente los restos alquilo y alcoxilo mencionados eventualmente con restos alcoxilo C_1-C_4 ,

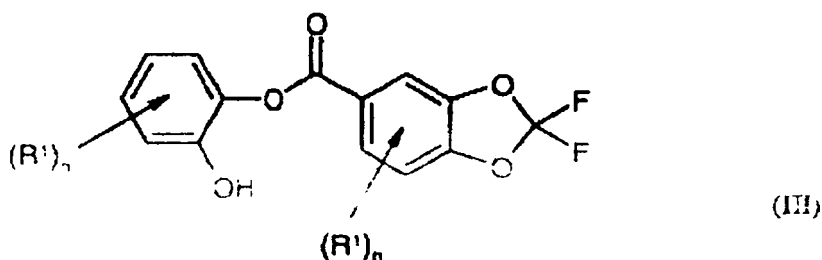
caracterizado porque se hacen reaccionar en primer lugar compuestos de fórmula (II)



en presencia

- de trifluoruro de boro y
- ácido fluorhídrico

para que resulten compuestos de fórmula (III),

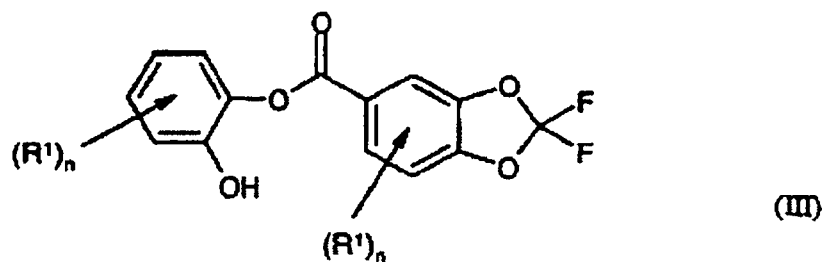


y se hidrolizan los compuestos de fórmula (III) eventualmente tras la separación por destilación al menos de manera parcial del trifluoruro de boro y/o ácido fluorhídrico en medio alcalino o ácido acuoso para que resulten compuestos de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, cloro, flúor y bromo y n representa 0, 1 ó 2.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque como compuestos de fórmula (II) se utilizan 2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxol, 2,2-difluoro-(5-clorobenzo)-[1,3]-dioxol o 2,2-difluoro-(bromobenzo)-[1,3]-dioxol.

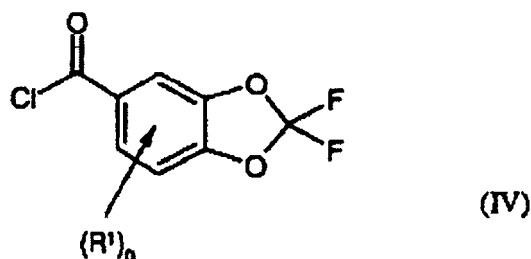
4. Compuestos de fórmula (III) y sus fenolatos



con el significado indicado en la reivindicación 1.

5. Los siguientes compuestos según la reivindicación 4: éster 2-hidroxi-fenílico del ácido 6-cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, éster 2-hidroxi-fenílico del ácido 6-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV)



en la que

R^1 y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

caracterizado porque comprende

- un procedimiento según la reivindicación 1 y
- la reacción con un agente de cloración.

7. Uso de compuestos según la reivindicación 4 ó 5 en un procedimiento para la producción de fármacos, productos agroquímicos o productos intermedios de los mismos.