

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 824 698**

51 Int. Cl.:

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 323/09 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

C07D 257/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2017** **PCT/EP2017/076307**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018** **WO18073157**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2017** **E 17790722 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020** **EP 3529233**

54 Título: **Procedimiento para preparar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidas**

30 Prioridad:

20.10.2016 EP 16194840

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GALLENKAMP, DANIEL y
FORD, MARK, JAMES**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 824 698 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 preparar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás

La invención se refiere a un procedimiento para preparar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás que se utilizan como sustancias agroquímicamente activas. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para preparar 2-cloro-3-metilsulfanil-N-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamida en su modificación cristalina estable.

Por el documento WO 2012/028579 A1 se conoce una pluralidad de N-(tetrazol-5-il)-arilcarboxamidás agroquímicamente activas. Se ha demostrado que las 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás son particularmente ventajosas. Los ácidos 3-alquilsulfanil-2-cloro-4-trifluorometilbenzoicos requeridos para la preparación de las mismas pueden prepararse según un procedimiento descrito en el documento WO2009/149806 A1. Sin embargo, este procedimiento no se puede utilizar para una síntesis industrial a gran escala debido a los bajos rendimientos y los costosos materiales de partida. Además, en el caso del compuesto 2-cloro-3-(metilsulfanil)-N-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida, la preparación según un procedimiento descrito en el documento WO 2012/028579 A1 no conduce a su modificación estable del cristal descrita en el documento WO 2017/005585 A1, que tiene considerables ventajas relacionadas con la aplicación.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás que supere las desventajas de los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

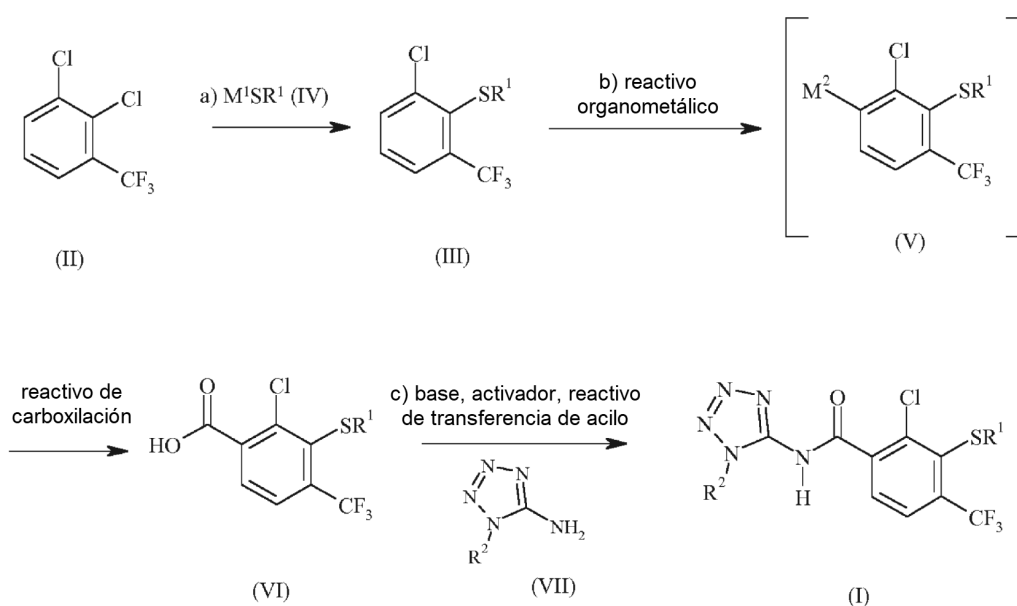
Ahora se ha descubierto que se pueden preparar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás, a partir de 2,3-diclorobenzotrifluoruro, por la secuencia de reacción de una alquiltiolación, carboxilación y posterior amidación.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás de la fórmula general (I), caracterizado porque

a) en una primera etapa se hace reaccionar 2,3-diclorobenzotrifluoruro (II) con un tiolato (IV) para dar un 2-alquilsulfanil-3-clorobenzotrifluoruro (III),

b) en una segunda etapa se hace reaccionar el 2-alquilsulfanil-3-clorobenzotrifluoruro (III) con un reactivo organometálico para dar el anión [2-cloro-3-(alquilsulfanil)-4-(trifluorometil) fenil] metal (V) y posteriormente con un reactivo de carboxilación para dar ácido 3-alquilsulfanil-2-cloro-4-trifluorometilbenzoico (VI), y

c) en una tercera etapa la amidación con un 5-amino-1-alquiltetrazol (VII) se realiza con un activador en presencia de una base y de un reactivo de transferencia de acilo para dar 3-alquilsulfanil-2-cloro-N-(1-alquil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamida (I):



y

d) donde los sustituyentes son como se definen a continuación:

- R¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
 R² es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
 M¹ es litio, sodio o potasio,
 M² es Li, ZnX, MgX,
 5 X es cloro, bromo o yodo,
 s es 0, 1, 2 o 3.

Las ventajas significativas del procedimiento de acuerdo con la invención son:

- el uso de materiales de partida fácilmente obtenibles,
- la reacción regioselectiva en las etapas a) y b),
- 10 - la amidación directa del ácido benzoico sin aislamiento de un cloruro de benzoilo formado intermedio,
- la formación de la modificación cristalina estable al menos para el caso en que R es metilo y
- el alto rendimiento total.

En las fórmulas (I), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), los radicales alquilo con más de dos átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los radicales alquilo son, por ejemplo, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso, t- o 2-butilo.

- 15 Preferiblemente, R¹ y R² son alquilo C₁-C₄, M¹ es sodio y M² es litio. En particular preferiblemente, R¹ y R² son cada uno metilo.

Se pueden obtener los materiales de partida utilizados aquí o bien comercialmente o bien son accesibles por procedimientos simples conocidos el experto.

Primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención:

- 20 Se usa el compuesto (IV) en una relación de cantidad de 1:1 a 2:1 equivalentes en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (II). Se da preferencia a una relación de cantidad de 1:1 a 1,5:1, dando preferencia particular a 1,3:1. Típicamente, se usa una solución acuosa del compuesto (IV). Particularmente adecuados son tiometóxido de sodio (NaSMe) y tiometóxido de potasio (KSMe).

- 25 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (IV) tanto *in situ* como *ex situ* de los tioles correspondientes y una base, tal como carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos y bases orgánicas. Las bases adecuadas son LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, NaOAc, KOAc, LiOAc, NaOMe, NaOEt, NaO-t-Bu, KO-t-Bu, trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undeceno.

- 30 Se lleva a cabo la reacción generalmente en una solución acuosa del tiolato con un catalizador de transferencia de fase sin disolvente adicional. También se puede llevar a cabo la reacción en un disolvente. Los disolventes adecuados son éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil t-butil éter, THF, metil-THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima o anisol; disolventes aromáticos tales como tolueno, xileno, clorobenceno o 1,2-diclorobenceno; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, n-heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Se da preferencia a metil t-butil éter, tolueno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, n-heptano o metilciclohexano.

- 35 Catalizadores de transferencia de fase son sales de amonio o de fosfonio, tales como cloruro de metiltributilamonio, bromuro de metiltributilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio, bromuro de metiltrioctilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, bromuro de tetrahexilamonio, yoduro de tetrahexilamonio, cloruro de tetraoctilamonio, bromuro de tetraoctilamonio, yoduro de tetraoctilamonio, cloruro de tributilhexadecilamonio, bromuro de tributilhexadecilamonio, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de dimetildodecilbenzilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltributilamonio, Aliquat HTA-1®, Aliquat 134®, cloruro de tributiltetradecilfosfonio, bromuro de tributiltetradecilfosfonio, bromuro de tributilhexadecilfosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de trihexiltetradecilfosfonio, bromuro de trihexiltetradecilfosfonio. Se da preferencia a Aliquat 134® y cloruro de tributiltetradecilfosfonio. Se utiliza el catalizador de transferencia de fase en una relación de cantidad de 0,1 a 10 por
 40 ciento en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (II). Se da preferencia a 1 a 6 por ciento en moles, en particular se da preferencia a 2 a 4 por ciento en moles.

Se lleva a cabo preferiblemente la reacción a una temperatura de 20 a 80 °C, preferiblemente de 50 a 80 °C, con preferencia particular de 70 a 80 °C. Se completa la reacción generalmente después de 5 a 12 horas. Se puede llevar a cabo la reacción también a presión elevada o reducida.

- 50 Segunda etapa del procedimiento según la invención:

Se carga inicialmente el compuesto de la fórmula (III) en un disolvente aprótico inerte a baja temperatura,

5 opcionalmente con o sin cantidades catalíticas de una amina. Luego se dosifica lentamente un compuesto de alquil litio como reactivo de metalación. Después de que se complete la dosificación, se puede realizar una transmetalación del compuesto de [2-cloro-3-(alquilsulfanil)-4-(trifluorometil)fenil]litio formado inicialmente por adición de una sal metálica correspondiente a baja temperatura. Los compuestos de la fórmula general (V) no se aíslan, sino que se hacen reaccionar directamente mediante la adición de un reactivo de carboxilación. A este respecto, se dosifica el reactivo de carboxilación hasta que ya no es evidente ninguna reacción exotérmica y el compuesto de la fórmula general (V) se convierte completamente en el compuesto de la fórmula general (VI).

Se puede usar, por ejemplo, dióxido de carbono, ésteres clorofórmicos o isocianatos como reactivo de carboxilación. Se da preferencia al dióxido de carbono.

10 Se lleva a cabo la reacción en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte. Los disolventes apróticos inertes adecuados son hidrocarburos C₅-C₈ lineales, ramificados o cíclicos tales como pentano, hexano, ciclohexano, heptano, metilciclohexano, isooctano así como éteres tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tert-butil metil éter, ciclopentil metil éter y éteres de glicol. Generalmente se prefieren los éteres así como mezclas de hidrocarburos y éteres como disolventes. Se da particularmente preferencia a las mezclas de tetrahidrofurano e hidrocarburos.

15 Los reactivos de metalación adecuados son compuestos de alquil litio o amida de litio tales como diisopropilamida de litio o 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio, que funcionan como una base fuerte. Se prefieren compuestos de alquil litio disponibles comercialmente tales como metil litio, etil litio, isopropil litio, n-butil litio, isobutil litio, sec-butil litio, n-pentil litio, neopentil litio, n-hexil litio y 2-(etilhexil)litio. Se da particular preferencia al n-butil litio. Se usa el compuesto de alquil litio en una relación de cantidad de 0,9:1 a 1,2:1, con respecto al compuesto de la fórmula general (III). Se da preferencia a una relación de 0,95:1 a 1,1:1, dando preferencia particular a una relación de 1:1.

20 Se pueden usar como sales metálicas cantidades equimolares de los correspondientes haluros de zinc o de magnesio tales como, por ejemplo, ZnCl₂, ZnBr₂, MgCl₂, MgBr₂ o MgBr₂OEt₂. Una ventaja de una transmetalación para M² = ZnX, MgX es el aumento de la estabilidad del correspondiente compuesto de [2-cloro-3-(alquilsulfanil)-4-(trifluorometil)fenil] metal a una temperatura de 0 a 23 °C en comparación con M² = Li. En el caso M² = Zn, se reduce la reactividad hacia los electrófilos significativamente, mediante lo cual no se realiza ninguna reacción con dióxido de carbono.

30 Al usar cantidades catalíticas de una amina, el rendimiento así como la pureza del compuesto de la fórmula general (VI) se pueden aumentar en comparación con el uso exclusivo de un compuesto de alquil litio. Las aminas adecuadas son aminas primarias o secundarias tales como, por ejemplo, n-propilamina, dietilamina, diisopropilamina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina. Se da preferencia al uso de diisopropilamina. Se usa la amina en una relación de cantidad de 0,1 a 20 por ciento en moles, con respecto al compuesto de la fórmula general (III). Se da preferencia a 0,1 a 10 por ciento en moles, en particular se da preferencia a 5 a 10 por ciento en moles.

35 Se realiza la reacción generalmente a una temperatura de -60 °C a -80 °C. Si se realiza una transmetalación para M² = Zn o Mg, el compuesto de la fórmula general (V) también se puede calentar de 0 a 23 °C sin que se produzca una descomposición potenciada.

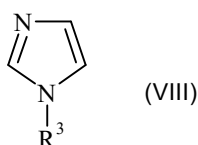
Se da particular preferencia a la siguiente combinación de los grupos de reactivos de metalación, disolventes, aminas así como electrófilos descritos anteriormente: n-butil litio, THF en combinación con un hidrocarburo C₆-C₈, diisopropilamina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina así como dióxido de carbono.

40 Tercera etapa del procedimiento según la invención:

Se carga inicialmente el compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado con un reactivo de transferencia de acilo de la fórmula general (VIII), una base y un 5-amino-2-alquil-1H-tetrazol de la fórmula general (VII). Luego se dosifica un reactivo de activación (activador) lentamente y se agita adicionalmente, opcionalmente a temperatura elevada.

45 Se usan los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) típicamente en una relación molar de 0,8 a 1,5. Se utilizan preferiblemente en cantidades equimolares.

Se pueden usar los imidazoles sustituidos en N1 de la fórmula general (VIII) como reactivo de transferencia de acilo.



50 R³ en el mismo es alquilo C₁-C₁₂ o fenilo. R³ es preferiblemente metilo. Como alternativa, se puede usar, por ejemplo, 4-N,N-dimetilaminopiridina. Se usan el reactivo de transferencia de acilo de la fórmula (VIII) y el compuesto de la fórmula (VI) típicamente en una relación molar de 0,5 a 10, preferiblemente de 1 a 3, en particular preferiblemente de

1 a 2. Cuando se usa tributilamina como base, se prefiere particularmente una relación molar de 1,0. Cuando se utiliza 3-picolina como base, se prefiere particularmente una relación molar de 2,0.

Aminas aromáticas tales como piridina o picolinas así como aminas terciarias tales como trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina son adecuadas como base. La 3-picolina o la tributilamina son particularmente adecuadas. Se usa la base en una relación de cantidad de 2:1 a 4:1 equivalentes en moles, con respecto al compuesto (VI). Se da preferencia a una relación molar de 2:1 a 3:1. Cuando se usa 3-picolina como base, se prefiere particularmente una relación de cantidad de 2.5:1. Cuando se usa tributilamina como base, se prefiere particularmente una relación de cantidad de 3:1. Si el reactivo de transferencia de acilo de la fórmula (VIII) y el compuesto de la fórmula (VI) se usan en una relación molar de $\geq 4,5$, no se requiere ninguna adición de una base.

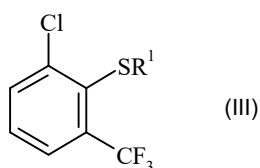
Los activadores adecuados son cloruro de tionilo, fosgeno, difosgeno, cloruro de mesilo, POCl_3 , PCl_5 y cloruro de oxalilo. Se da preferencia al uso de cloruro de tionilo o fosgeno. Se da particular preferencia al uso de cloruro de tionilo. Se usa el activador en una relación de cantidad de 0,5:1 a 3:1 equivalentes en moles, con respecto al compuesto (VI). Se da preferencia a una relación de cantidad de 1:1 a 2:1, en particular se da preferencia a una relación de 1,2:1 a 1,9:1.

Los disolventes adecuados son disolventes orgánicos inertes, preferiblemente hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno y decalina; hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano y tricloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropil, metil tert-butil éter, metil tert-amil éter, dioxano, THF, metil-THF, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y anisol; cetonas tales como acetona y metil-isobutil-cetona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo y benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidina y hexametilfosforamida; piridinas tales como 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 2,3-dimetilpiridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4-dimetilpiridina, 3,4-dimetilpiridina y 2,4,6-trimetilpiridina. Se usa el THF, acetonitrilo o 3-metilpiridina preferiblemente como disolvente. Se da particular preferencia al uso de acetonitrilo.

Se realiza la reacción típicamente a una temperatura de -5°C a 80°C . Cuando se usa 3-metilpiridina como disolvente, la reacción se realiza preferiblemente de 0 a 25°C y la reacción completa se realiza generalmente después de 10 a 20 horas. Cuando se usa acetonitrilo como disolvente y tributilamina como base, la reacción se lleva a cabo preferiblemente de 0 a 25°C y la reacción completa se realiza generalmente después de 1 a 5 horas. Cuando se usa acetonitrilo como disolvente y 3-metilpiridina como base, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a 60 a 80°C y la reacción completa se realiza generalmente después de 4 a 8 horas.

El tratamiento de la reacción se realiza según un procedimiento descrito en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (III) son nuevos y muy adecuados como material de partida para la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención son compuestos de la fórmula (III)

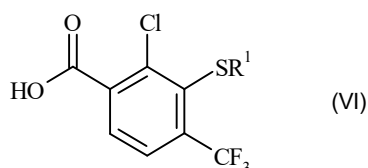


en donde

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s es 0, 1, 2 o 3.

R^1 es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. R^1 es en particular preferiblemente metilo.

Los compuestos de la fórmula (VI) son asimismo nuevos y muy adecuados como material de partida para la tercera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención son compuestos de la fórmula (VI)



en donde

R¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s es 0, 1, 2 o 3.

R¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₄. R¹ es en particular preferiblemente metilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle sin limitarla.

5 Preparación de 2-cloro-3-(metilsulfanil)-N-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida

Etapa 1: 3-cloro-2-(metilsulfanil)benzotrifluoruro

Se cargan inicialmente 500,0 g (2,28 mol, 1,0 eq.) de 2,3-diclorotrifluorometilbenceno y 50,0 g (0,06 mol, 2,5 mol%) de solución acuosa de CYPHOS® al 50 % (cloruro de tetradeciltri-n-butilfosfonio) bajo nitrógeno y se calientan a 80 °C. Se dosifican 990,0 g (2,96 mol, 1,3 eq) de solución acuosa de tiometóxido de sodio al 21 % a 80 °C durante 2 horas y la mezcla se agita más a 80 °C durante 4 horas. Se drena la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 300 ml de tolueno. Se combinan las fases orgánicas combinadas y se concentran a 40 °C/50 mbar. Se destila el residuo al vacío a 10 mbar. Esto da 361 g de un líquido incoloro (b.p. 104 °C/10 mbar) con un rendimiento del 70 %.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,67 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

15 Etapa 2: ácido 2-cloro-4-trifluorometil-3-metilsulfanilbenzoico

Se carga inicialmente una solución de 100,0 g (0,44 mol, 1,0 eq.) de 1-cloro-2-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)benceno y 4,5 g (0,04 mol, 0,1 eq.) de diisopropilamina en 500 ml de THF bajo nitrógeno y la mezcla se enfría a -70 °C. Se dosifican 122,3 g (0,44 moles, 1,0 eq.) de solución de n-butil litio al 23 % en hexano a -70 °C durante un período de 3 horas y luego la mezcla se agita durante 2 horas a -70 °C. Esto da una suspensión de color rojo anaranjado. Luego se introduce gas CO₂ en el matraz por encima de la solución de reacción de modo que la temperatura no exceda de -60 °C. Después de aproximadamente 1 hora, la exotermia ya no es evidente y se calienta la mezcla de reacción a 23 °C durante 1 hora. Esto da una suspensión de color crema. Se agregan 500 ml de metilciclohexano y la mezcla luego se concentra a partir de 40 °C/400 mbar hasta 40 °C/150 mbar. Se agregan 500 ml de agua a la suspensión de color amarillo pálido y la mezcla se agita a 23 °C durante 10 minutos, en donde el sólido se disuelve. La fase orgánica se elimina y se desecha. 100 ml de HCl al 20 % se dosifican durante 1 hora hasta la fase acuosa (pH = 1-2). Se separa el sólido incoloro por filtración, se lava con 350 ml de agua tibia a 40 °C y se seca a 10 mbar/40 °C. Esto da 99,3 g del producto (81 % de rendimiento).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) = 14.02 (s br, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

30 Etapa 3: 2-cloro-3-(metilsulfanil)-N-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(trifluorometil)benzamida

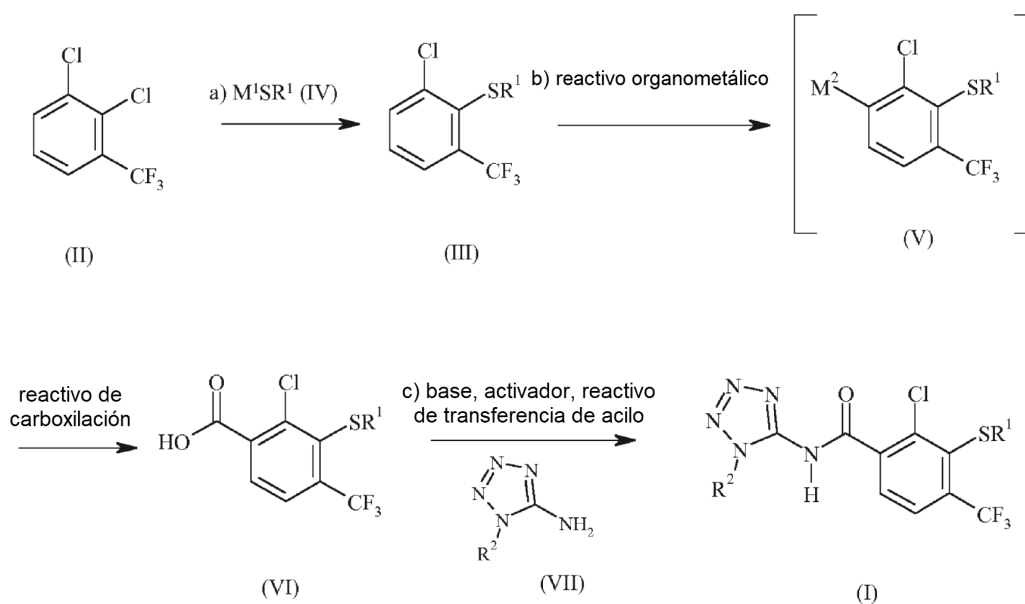
Se carga inicialmente una solución de 100,0 g de ácido 2-cloro-3-(metilsulfanil)-4-(trifluorometil)benzoico (0,362 mol, 1,0 eq.), 84,3 g de 3-picolina (0,905 mol, 2,5 eq.), 59,5 g de 1-metil-1H-imidazol (0,724 mol, 2,0 eq.) y 41,5 g de 5-amino-1-metil-1H-tetrazol (95 %, 0,398 mol, 1,1 eq.) en 640 ml de acetonitrilo bajo nitrógeno y se calienta la mezcla a reflujo. Se dosifican 68,9 g de cloruro de tionilo (0,579 mol, 1,6 eq.) durante de 3 horas. Posteriormente, se agita la mezcla a 74 °C durante 3 horas. Entonces se elimina aproximadamente el 80-90 % del acetonitrilo por destilación a 40°C/50 mbar hasta un peso residual de aproximadamente 350-400 g. Se miden 400 ml de HCl al 10 % a 23 °C durante 5 horas y luego la mezcla se continúa agitando a 23 °C durante 1 hora. Se separa el sólido de color beige por filtración, se lava sucesivamente con 500 ml de HCl al 10 % así como 400 ml de agua y luego se seca a 40 °C/10 mbar. Esto da 124 g de la modificación de cristal estable en un rendimiento del 95 %.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 11.25 (s br, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar 3-alkilsulfanil-2-cloro-N- (1-alkil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamidás de la fórmula general (I), **caracterizado porque**

- a) en una primera etapa, se hace reaccionar 2,3-diclorobenzotrifluoruro (II) con un tiolato (IV) para dar un 2-5 alkilsulfanil-3-clorobenzotrifluoruro (III),
 b) en una segunda etapa, se hace reaccionar el 2-alkilsulfanil-3-clorobenzotrifluoruro (III) con un reactivo organometálico para dar el anión [2-cloro-3-(alkilsulfanil)-4-(trifluorometil)fenil] metal (V) y posteriormente con un reactivo de carboxilación para dar ácido 3-alkilsulfanil-2-cloro-4-trifluorometilbenzoico (VI), y
 c) en una tercera etapa, se realiza la amidación con un 5-amino-1-alkiltetrazol (VII) con un activador en presencia de una base y de un reactivo de transferencia de acilo para dar 3-alkilsulfanil-2-cloro-N-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometilbenzamida (I):



y
 d) donde los sustituyentes son como se definen a continuación:

- R¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
 R² es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi,
 M¹ es litio, sodio o potasio,
 M² es Li, ZnX, MgX,
 X es cloro, bromo o yodo,
 s es 0, 1, 2 o 3.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde como tiolato (IV) se usa NaSMe o KSMé.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, donde R¹ es alquilo C1-C4.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ es metilo.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde M¹ es sodio.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R² es metilo.

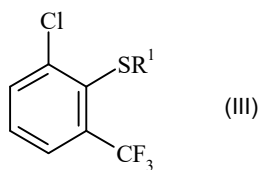
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde como reactivo organometálico se usa un compuesto de alquil litio.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde como reactivo de carboxilación se usa dióxido de carbono.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde como activador se usa cloruro de tionilo.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde como reactivo de transferencia de acilo se usa 1-metil-1H-imidazol.

11. Compuestos de la fórmula (III),

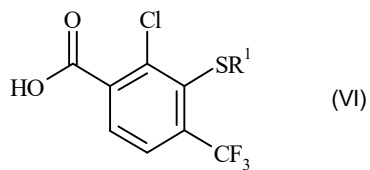


en donde

R¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s es 0, 1, 2 o 3.

5 12. Compuestos de la fórmula (III) según la reivindicación 11, en donde R¹ es metilo.

13. Compuestos de fórmula (VI)



en donde

10 R¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido por radicales s del grupo que consiste en cloro, flúor, metoxi y etoxi, s es 0, 1, 2 o 3.

14. Compuestos de la fórmula (VI) según la reivindicación 13, en donde R¹ es metilo.