

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 549**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 229/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2008 E 08866428 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2245001**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrilico**

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07150357

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

31.05.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT;
WOLLNER, THOMAS;
WIESCHEMEYER, JÜRGEN;
DOCKNER, MICHAEL y
HEINRICH, JENS-DIETMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 405 549 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 de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico por reacción de ácidos carboxílicos fluorados con derivados de ácido dialquilaminoacrílico y haluros de ácido.

Los derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico, como, por ejemplo, los ésteres del ácido 2-trifluorometil-3-aminoacrílico y los ésteres del ácido 2-difluorometil-3-aminoacrílico, son valiosos productos intermedios para la preparación de pirazoles sustituidos que se pueden usar como fungicidas.

Es ya conocido que se pueden obtener ésteres trihaloacilados del ácido aminoacrílico por reacción de las cloroacroleínas correspondientes con una amina sustituida (véase Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8751-8754). El inconveniente de este procedimiento reside, sin embargo, en que las cloroacroleínas usadas como compuestos de partida son difíciles de preparar y demasiado caras para una aplicación técnica.

Por el documento EP-A-1000926 se sabe que se obtienen trihaloacil-aminopropenoatos por reacción de trihaloacetoacetatos con dialquilformamidoacetales. El inconveniente reside en este caso en que como productos secundarios se generan los compuestos desacilados que se han de separar del producto deseado.

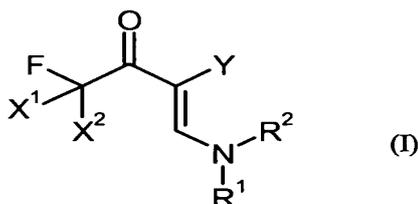
El documento WO-A-03/051820 divulga que se pueden obtener derivados de ácido 2-perhaloacil-3-amino-acrílico por reacción de ésteres del ácido 3-aminoacrílico con anhídridos de ácido perhaloalquilcarboxílico. El inconveniente reside en este caso en que para la preparación de los derivados fluorados se necesitan los caros y de bajo punto de ebullición cloruros de ácido o anhídridos. Cuando se usa, por ejemplo, anhídrido del ácido trifluoroacético, se pierde un equivalente del valioso elemento fluorado.

El documento WO-A-05/042468 expone un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico en el que se usan haluros de ácido. Resulta costoso preparar estos cloruros de ácido a partir de los ácidos. Además, su uso es complicado debido a los bajos puntos de ebullición.

Hojo et al., Chemistry Letters, Chemical Society of Japan: 449-502 (1976) describe la reacción de éteres de vinilo, sulfuros de vinilo y amidas de vinilo con anhídridos mixtos de la fórmula $\text{CH}_3\text{COOCOCF}_3$, que reaccionan dando los compuestos trifluoroacetilados (en lugar de acetilados). Puesto que en el procedimiento de acuerdo con la invención no se usa ningún ácido anhídrido como producto de partida, e in situ tampoco se puede detectar ningún anhídrido mixto sustituido con haloalquilo, la publicación de Hojo no representa ningún punto de partida para el procedimiento de acuerdo con la invención.

El objetivo de la presente invención consistía en proporcionar procedimientos nuevos y rentables para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico a partir de ácidos carboxílicos fluorados que no presentaran los inconvenientes antes descritos.

El objetivo se alcanzó de acuerdo con la presente invención mediante un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico de fórmula general (I)



en la que

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenoilo C_{2-12} , alquinoilo C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y un grupo SO_2 y que puede estar sustituido con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

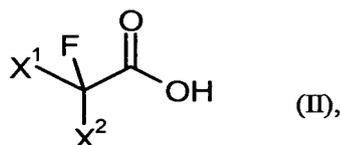
Y se selecciona entre $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, en los que R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenoilo C_{2-12} , alquinoilo C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

y

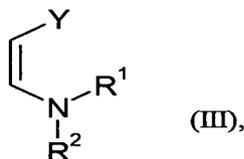
5 X^1 y X^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , en los que los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo o alquilarilo antes mencionados pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R^1$, $-X$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^2$, $-SiR^3$, $-COOR^1$, $-(C=O)R^1$, $-CN$ y $CONR^2$, en el que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

caracterizado porque se hacen reaccionar

ácidos carboxílicos fluorados de fórmula (II)

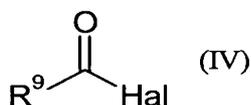


10 en la que X^1 y X^2 presentan los significados antes mencionados, con derivados de ácido 3-aminoacrílico de fórmula (III)



en la que R^1 , R^2 e Y presentan los significados antes mencionados,

y, en presencia de una base, con un haluro de ácido de fórmula (IV)



15

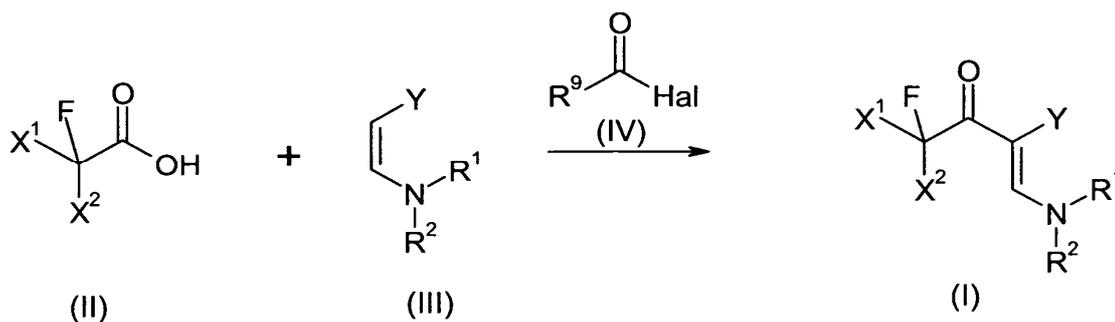
en la que

20 R^9 se selecciona entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R^1$, $-X$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^2$, $-SiR^3$, $-COOR^1$, $-(C=O)R^1$, $-CN$ y $CONR^2$, en el que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

Hal representa halógeno.

Sorprendentemente, los derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico de fórmula (I) se pueden preparar con buenos rendimientos y alta pureza en las condiciones de acuerdo con la invención, de modo que el procedimiento de acuerdo con la invención no presenta los inconvenientes descritos en relación con el estado de la técnica.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar mediante el siguiente esquema (I):



Esquema (I)**Definiciones generales**

- 5 En el contexto de la presente invención, el término halógenos (X) comprende, salvo que se defina lo contrario, aquellos elementos que se seleccionan del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose con preferencia flúor, cloro y bromo, y con especial preferencia flúor y cloro.
- Los grupos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes en el caso de sustituciones múltiples.
- Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) se seleccionan, por ejemplo, entre trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.
- 10 En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados lineales o ramificados que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos alquilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.
- 15 En el contexto de la presente invención, los grupos cicloalquilo son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos con 3 a 8 miembros de carbono en el anillo, que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos cicloalquilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.
- 20 En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- La definición alquilo C₁-C₁₂ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-, iso-propilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.
- 30 En el contexto de la presente invención, los grupos alqueno son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados lineales o ramificados que contienen al menos una insaturación simple (enlace doble) y que pueden presentar opcionalmente una, dos o varias insaturaciones simples o dobles o uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos alqueno de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.
- 35 La definición de alqueno C₂-C₁₂ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alqueno. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metilenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo, non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo, penta-1,3-dienilo.
- 40 En el contexto de la presente invención, los grupos cicloalqueno son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos con 3 a 8 miembros de carbono en el anillo y con al menos un enlace doble, que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos cicloalqueno de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.
- 45 En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopenten-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohepta-1,3-dien-1-ilo.
- 50 En el contexto de la presente invención, los grupos alquino son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación doble (enlace triple) y que pueden presentar opcionalmente una, dos o varias insaturaciones simples o dobles o uno, dos o más heteroátomos
- 55
- 60

seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos alquinilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal, ramificado o cíclico que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de alquinilo C₂-C₁₂ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquinilo. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados etinilo (acetilenilo); prop-1-inilo y prop-2-inilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos arilo son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y que pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de arilo C₅₋₁₈ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo con 5 a 18 átomos en el esqueleto, en el que los átomos de C pueden estar sustituidos por heteroátomos. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) son, salvo que se defina lo contrario, grupos alquilo sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alquilenos C₁₋₈ y estar sustituidos en el esqueleto de arilo o en la cadena de alquilenos con uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y, opcionalmente, con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de grupo aralquilo C₇₋₁₉ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo, con un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquilenos. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados bencil- y feniletilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) son, salvo que se defina lo contrario, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que pueden presentar una cadena de alquilenos C₁₋₈ y estar sustituidos en el esqueleto de arilo o en la cadena de alquilenos con uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y, opcionalmente, con grupos adicionales seleccionados entre -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amido (-CONR'₂), en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

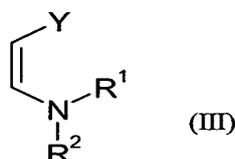
La definición de grupo alquilarilo C₇₋₁₉ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilarilo, con un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquilenos. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados toli-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dimetilfenilo.

Los grupos alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, alcarilo y aralquilo pueden presentar además uno o varios heteroátomos que se seleccionan, salvo que se defina lo contrario, entre N, O, P y S. Los heteroátomos sustituyen en ese caso los átomos de carbono numerados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes, dado el caso, en forma de mezclas de las diferentes formas isoméricas posibles, en especial de los estereoisómeros, como, por ejemplo, los isómeros E y Z, treo y eritro, así como los isómeros ópticos y, dado el caso, también los tautómeros. Se divulgan y reivindican tanto los isómeros E como los Z, los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros y las formas tautoméricas posibles.

Derivados de ácido dialquilaminoacrílico (III)

Los derivados de ácido dialquilaminoacrílico usados como sustancias de partida en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención están definidos de modo general por la fórmula (III).



En esta fórmula,

5 R^1 y R^2 se pueden seleccionar independientemente entre sí entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ; o

R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y un grupo SO_2 ;

10 Y se puede seleccionar entre $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, en los que R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} .

Preferentemente,

15 R^1 y R^2 se pueden seleccionar independientemente entre metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo,

R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolidinilo,

Y se puede seleccionar de $(C=O)OR^3$, en el que R^3 se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

Con especial preferencia,

20 R^1 y R^2 pueden ser metilo e

Y puede ser $-(C=O)OC_2H_5$.

25 Ejemplos de ésteres de ácido dialquilaminoacrílico adecuados de acuerdo con la invención son éster metílico del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, éster etílico del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, éster etílico del ácido 3-(N,N-dietilamino)-acrílico, nitrilo del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, dimetilamida del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico y dietilamida del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, prefiriéndose especialmente el éster etílico del ácido 3-(N,N-dietilamino)-acrílico.

Los procedimientos para la preparación de los ésteres de ácido dialquilaminoacrílico están descritos en el estado de la técnica, por ejemplo en el documento EP-A-0608725.

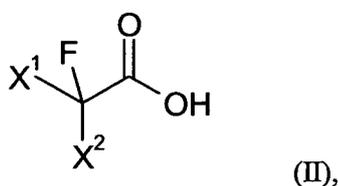
30 Los procedimientos para la preparación de dialquilaminoacrilonitrilos están descritos en el estado de la técnica, por ejemplo en Rene y col., Synthesis (1986), (5), 419-420.

Si es necesario, los derivados de ácido dialquilaminoacrílico se pueden purificar, por ejemplo, por destilación. No obstante, generalmente no es necesario en el contexto de la reacción de acuerdo con la invención.

La relación molar entre los derivados de ácido dialquilaminoacrílico y el ácido carboxílico fluorado usado puede ascender, por ejemplo, a entre 0,5 y 3, preferentemente a entre 0,8 y 2, con especial preferencia a entre 1,0 y 1,5.

35 Ácidos carboxílicos fluorados (II)

Los ácidos carboxílicos fluorados usados de acuerdo con la presente invención son compuestos de fórmula general (II)



en la que

40 X^1 y X^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, restos alquilo C_{1-12} , restos haloalquilo C_{1-12} , restos arilo C_{5-18} , alquilarilo C_{7-19} o arilalquilo C_{7-19} , preferentemente hidrógeno, flúor y cloro, restos alquilo C_{2-8} , restos haloalquilo C_{2-8} , con especial preferencia flúor, cloro, hidrógeno, restos alquilo C_{3-6} , CF_3 y CF_2H .

45 Ejemplos de ácidos carboxílicos fluorados adecuados de acuerdo con la invención son ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido difluorocloroacético, ácido clorofluoroacético, ácido 2,3,3,3-tetrafluoropropiónico, ácido 2,2,3,3-tetrafluoropropiónico, ácido 2,2-difluoropropiónico, ácido pentafluoropropiónico, ácido 2,3,3,4,4,4-

hexafluorobutanocarboxílico.

Haluros de ácido (IV)

Los ácidos carboxílicos fluorados antes descritos se hacen reaccionar con el derivado de ácido dialquilaminoacrílico con adición de un haluro de ácido de fórmula (IV).



5

En la fórmula (IV), R⁹ se selecciona entre restos alquilo C₁₋₁₂, restos arilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉ o heteroarilo, preferentemente entre restos alquilo C₂₋₈, con especial preferencia entre restos alquilo C₃₋₆, y Hal se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente entre cloro y bromo, con especial preferencia entre cloro.

10 Ejemplos de haluros de ácido adecuados de acuerdo con la invención son cloruro del ácido acético, cloruro del ácido pivalico, cloruro de isovaleroilo y cloruro de benzoilo.

La relación molar entre los haluros de ácido de fórmula (IV) y el ácido carboxílico fluorado usado de fórmula (II) puede ascender, por ejemplo, a entre 0,5 y 5, preferentemente a entre 1 y 3, con especial preferencia a entre 2 y 2,5.

15 Bases

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de una base. Como bases son adecuadas, por ejemplo, bases nitrogenadas terciarias, como, por ejemplo, aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y quinoleínas sustituidas o no sustituidas; hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos o carbonatos y demás bases acuosas inorgánicas. Preferentemente se usan aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas, quinoleínas sustituidas o no sustituidas o imidazoles sustituidos o no sustituidos, y las de fórmula general (V)

20



en la que

25

R¹⁰, R¹¹ y R¹² pueden representar independientemente entre sí alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉, o dos restos, respectivamente, también pueden formar conjuntamente parte de un resto N-heterocíclico de 5 a 8 miembros, o los tres restos juntos pueden formar parte de un resto N-heterobicíclico o N-tricíclico con 5 a 9 átomos de anillo por anillo, que, dado el caso, también pueden contener otros heteroátomos como, por ejemplo, oxígeno.

30

Ejemplos preferentes de las bases de fórmula general (V) son trietilamina, trimetilamina, diisopropilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, tri-n-hexilamina, triciclohexilamina, N-metil-ciclohexilamina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinoleína, metilimidazol, etilimidazol, butilimidazol, quinaldina, N,N,N,N-tetrametiletildiamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclo-octano (DABCO), diazabicyclononano (DBN) y diazabicycloundecano (DBU). Asimismo se usan con preferencia hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos o alcalinos, como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico. La base inorgánica se puede usar, dado el caso, en forma de solución acuosa a concentraciones de 10 a 40%.

35

40

Con especial preferencia se usan trietilamina, tributilamina, metilimidazol, butilimidazol, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La relación molar entre la base y el ácido carboxílico fluorado usado puede ascender, por ejemplo, a entre 0,5 y 10, preferentemente a entre 1 y 8, con especial preferencia a entre 1,5 y 6.

El uso de cantidades mayores de base no es crítico pero poco rentable.

45

En la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se trabaja, por ejemplo, a temperaturas de -30 a 130°C, preferentemente de 10 a 60°C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en general a presión normal. No obstante, es posible trabajar a presión elevada o al vacío.

Disolventes

50

La reacción se puede realizar en sustancia o en un disolvente. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo constituido por hidrocarburos alifáticos y aromáticos, como, por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno y xileno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno,

clorobenceno o diclorobenceno; éteres, como, por ejemplo, éter dietílico, éter difenílico, éter metil-terc.-butílico, éter isopropiletílico, dioxano, diglima, dimetilglicol o THF; nitrilos, tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; DMF, N,N-dimetilacetamida, prefiriéndose el tolueno.

5 En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se dispone la base con el ácido carboxílico fluorado en un disolvente o en sustancia, a continuación se añade el derivado de ácido dialquilaminoacrílico y se adiciona el cloruro de ácido carboxílico. También se puede disponer la base con el cloruro de ácido carboxílico en un disolvente o en sustancia, añadir a continuación el derivado de ácido dialquilaminoacrílico y adicionar el ácido carboxílico fluorado.

10 En otra forma de realización de acuerdo con la invención se dispone la base con el ácido carboxílico fluorado en un disolvente o en sustancia, a continuación se añade el cloruro de ácido carboxílico y se adiciona el derivado de ácido dialquilaminoacrílico.

De forma alternativa, la base también puede sustituir al disolvente. Esto se prefiere especialmente cuando también la sal de la base usada es líquida en las condiciones de reacción reinantes.

15 Para el procesamiento se puede proceder, por ejemplo, separando las sales, dado el caso precipitadas, mediante, por ejemplo, filtración, centrifugación o sedimentación y decantación y prosiguiendo directamente con la reacción de la solución de reacción así obtenida o concentrándola, preferentemente hasta la sequedad, para la obtención de los derivados de ácido 2-fluoroacil-3-aminoacrílico. Los derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico obtenidos también se pueden purificar, dado el caso, por destilación. Otro procedimiento de procesamiento puede consistir en la adición de agua a la preparación de reacción y la separación de fases siguiente.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico se describe en los ejemplos siguientes, los cuales ilustran adicionalmente la descripción anterior. Sin embargo, los ejemplos no se deben interpretar como limitantes.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

25 A una solución de 32,7 g de trietilamina en 60 ml de tolueno se añaden a temperatura ambiente primero 11,6 g de ácido difluoroacético y después 14,35 g de éster etílico del ácido dimetilaminoacrílico. A esta solución se dosifican 28 g de cloruro de trimetilacetilo y se agita durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 30 ml de agua, la fase orgánica se separa, la fase orgánica se lava con 20 ml de agua y las fases acuosas reunidas se vuelven a extraer con 10 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se concentran al vacío. Se obtienen 21 g (94% del teórico) de éster etílico del ácido 2-(difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico.

Ejemplo 2

35 A una solución de 17,8 g de trietilamina en 50 ml de tolueno se añaden a temperatura ambiente primero 5,7 g de ácido trifluoroacético y después 7,23 g de éster etílico del ácido dimetilaminoacrílico. A esta solución se dosifican 14 g de cloruro de trimetilacetilo y se agita durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml de agua, la fase orgánica se separa, la fase orgánica se lava con 20 ml de agua y las fases acuosas reunidas se vuelven a extraer con 10 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se concentran al vacío. Se obtienen 10,7 g (90% del teórico) de éster etílico del ácido 2-(trifluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico.

Ejemplo 3

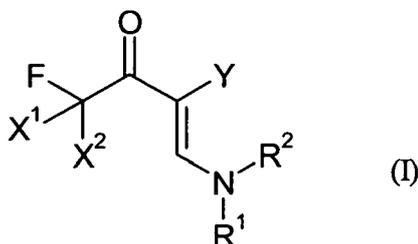
40 A una solución de 17,8 g de trietilamina en 50 ml de tolueno se añaden a temperatura ambiente primero 4,8 g de ácido difluoroacético y después 7,23 g de éster etílico del ácido dimetilaminoacrílico. A esta solución se dosifican 16,3 g de cloruro de benzoilo y se agita durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, se vierte sobre 30 ml de agua, la fase orgánica se separa, la fase orgánica se lava con 20 ml de agua y las fases acuosas reunidas se vuelven a extraer con 10 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se concentran al vacío. Se obtiene éster etílico del ácido 2-(difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico con un rendimiento del 81%.

Ejemplo 4

45 A una solución de 298 g de 1-metil-1H-imidazol en 560 ml de tolueno se añaden a temperatura ambiente (TA) primero 97 g de ácido difluoroacético y después 144 g de éster etílico del ácido dimetilaminoacrílico. A esta solución se dosifican 304 g de cloruro de trimetilacetilo y se agita durante 2 h a TA. Una vez concluida la reacción, las fases se separan, la fase inferior se extrae una vez con 50 ml de tolueno y las fases orgánicas reunidas se concentran al vacío. Se obtiene éster etílico del ácido 2-(difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico con un rendimiento del 91%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico de fórmula general (I)



en la que

5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ; o

10 R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y un grupo SO_2 y que puede estar sustituido con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

15 Y se selecciona entre $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, en los que R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

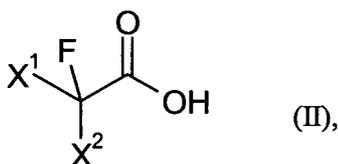
y

20 X^1 y X^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , en los que los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo o alquilarilo antes mencionados pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $CONR'_2$, en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

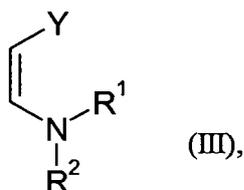
25

caracterizado porque se hacen reaccionar

ácidos carboxílicos fluorados de fórmula (II)

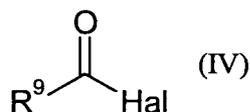


30 en la que X^1 y X^2 presentan los significados antes mencionados, con derivados de ácido 3-aminoacrílico de fórmula (III)



en la que R^1 , R^2 e Y presentan los significados antes mencionados,

y, en presencia de una base, con un haluro de ácido de fórmula (IV)

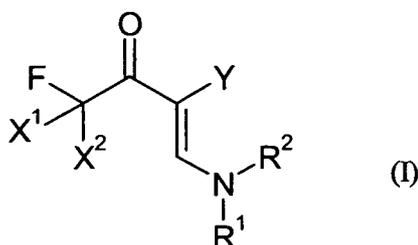


en la que

5 R^9 se selecciona entre grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo constituido por $-\text{R}'$, $-\text{X}$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'_2$, $-\text{SiR}'_3$, $-\text{COOR}'$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, $-\text{CN}$ y CONR'_2 , en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

Hal representa halógeno.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-fluoroacil-3-amino-acrílico de fórmula general (I)



10 en la que

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí entre restos alquilo C_{1-12} , restos arilo C_{5-18} , alquilarilo C_{7-19} o arilalquilo C_{7-19} , o

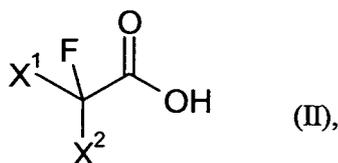
15 R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y un grupo SO_2 ,

Y se selecciona entre $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$, CN y $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, en los que R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí entre restos alquilo C_{1-12} , restos arilo C_{5-18} , alquilarilo C_{7-19} o arilalquilo C_{7-19} , y

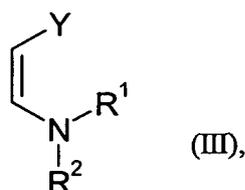
X^1 y X^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, restos alquilo C_{1-12} , restos haloalquilo C_{1-12} , restos arilo C_{5-18} , alquilarilo C_{7-19} o arilalquilo C_{7-19} ,

20 **caracterizado por que** se hacen reaccionar

ácidos carboxílicos fluorados de fórmula (II)



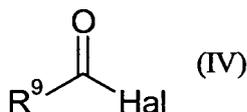
en la que X^1 y X^2 presentan los significados antes mencionados, con derivados de ácido 3-aminoacrílico de fórmula (III)



25

en la que R^1 , R^2 e Y presentan los significados antes mencionados,

y, en presencia de una base, con un haluro de ácido de fórmula (IV)



en la que

R⁹ representa restos alquilo C₁₋₁₂, restos cicloalquilo C₃₋₈, restos haloalquilo C₁₋₁₂, restos arilo C₅₋₁₈ o arilalquilo C₇₋₁₉ y

5 Hal representa halógeno.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí entre metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo, o

R¹ y R² forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperidino o pirrolidino;

Y se selecciona de (C=O)OR³, en el que R³ se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo;

10 X¹ y X² se seleccionan independientemente entre sí de flúor, cloro, bromo e hidrógeno;

Hal representa cloro o bromo;

R⁹ se selecciona de restos alquilo C₁₋₁₂.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R¹ y R² son metilo,

15 Y es (C=O)OC₂H₅;

X¹ es flúor;

X² es hidrógeno;

Hal es cloro y

R⁹ es metilo.

20 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los ácidos carboxílicos fluorados se seleccionan del grupo constituido por ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido difluorocloroacético, ácido clorofluoroacético, ácido 2,3,3,3-tetrafluoropropiónico, ácido 2,2,3,3-tetrafluoropropiónico, ácido 2,2-difluoropropiónico, ácido pentafluoropropiónico, ácido 2,3,3,4,4,4-hexafluorobutanocarboxílico.

25 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los derivados de ácido dialquilaminoacrílico se seleccionan del grupo constituido por éster metílico del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, éster etílico del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, éster etílico del ácido 3-(N,N-dietilamino)-acrílico, nitrilo del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico, dimetilamida del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico y dietilamida del ácido 3-(N,N-dimetilamino)-acrílico.

30 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación molar entre los derivados de ácido dialquilaminoacrílico y el ácido carboxílico fluorado usado es de 0,5 a 3.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el cloruro de ácido se selecciona entre cloruro del ácido acético, cloruro del ácido pivalico, cloruro de isovaleroilo y cloruro de benzoilo.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la relación molar entre el cloruro de ácido y el ácido carboxílico fluorado usado es de 0,5 a 5.

35 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la base se selecciona entre trietilamina, trimetilamina, diisopropilamino, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, tri-n-hexilamina, triciclohexilamina, N-metilciclohexilamina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinoleína, metilimidazol, etilimidazol, butilimidazol, quinaldina, N,N,N,N-tetrametiletildiamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN) y diazabicycloundecano (DBU), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.