

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 394**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/65 (2006.01)

C07C 253/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 10002063 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2213654**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de 2-amino-5-bromobenzamida**

30 Prioridad:

21.12.2006 US 876394 P

21.02.2007 US 902465 P

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

24.03.2014

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DE 19898, US**

72 Inventor/es:

BRUENING, JOERG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 450 394 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 derivados de 2-amino-5-bromobenzamida

Campo de la invención

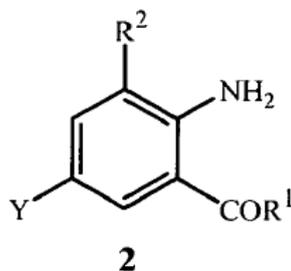
5 La presente invención concierne a un método para la preparación de derivados de ácido 2-amino-5-bromobenzoico sustituidos en la posición 3.

Antecedentes de la invención

10 Se ha descrito la preparación de ciertos ácidos 2-amino-5-cianobenzoicos y su utilidad como productos intermedios para preparar las correspondientes diamidas cianoantranfílicas insecticidas (véase, por ejemplo, el esquema 9 en la publicación de patente PCT WO 2004/067528; esquema 9 y ejemplo 2, etapa A en la publicación de patente PCT WO 2006/068669; y esquema 15 y ejemplo 6, etapa B en la publicación de patente PCT WO 2006/062978).

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un método para preparar un compuesto de fórmula 2



en la que

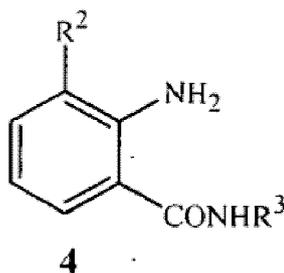
15 Y es Br;

R¹ es NHR³;

R² es CH₃ o Cl; y

R³ es H, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

que comprende introducir (a) un gas que contiene bromo en (b) un líquido que contiene un compuesto de fórmula 4



20

Detalles de la invención

Como se usa en la presente memoria, las expresiones “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, o cualquier otra de sus variaciones, tienen la intención de cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, procedimiento, método, artículo o aparato que comprenda una lista de elementos no está limitado necesariamente a sólo esos elementos, pero puede incluir otros elementos no expresamente mencionados o inherentes a tal composición, procedimiento, método, artículo o aparato. Además, a menos que se declare expresamente lo contrario, “o” hace referencia a un o inclusivo y no a un o exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface por uno cualquiera de lo siguiente: A es verdadero (o presente) y B es falso (o no presente), A es falso (o no presente) y B es verdadero (o presente), y tanto A como B son verdaderos (o presentes).

30 También, se pretende que los artículos indefinidos “un” y “una” que preceden a un elemento o componente de la invención no sean restrictivos en relación con el número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, “un” y “una” deben interpretarse para incluir uno o al menos uno, y la forma de la palabra

singular del elemento o componente incluye también el plural, a menos que el número signifique obviamente que sea singular.

En algunos casos de la presente memoria, las razones se recitan como números sencillos, que son relativos al número 1; por ejemplo, una razón de 4 significa 4:1.

- 5 En las recitaciones anteriores, la expresión “alquilo” incluye un alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, butilo, *n*-propilo, *i*-propilo o los diferentes isómeros de butilo.

La expresión “ciclopropilciclopropilo” denota una sustitución con ciclopropilo sobre un anillo de ciclopropilo. Los ejemplos de “ciclopropilciclopropilo” incluyen 1,1'-biciclopropil-1-ilo, 1,1'-biciclopropil-2-ilo y los diferentes isómeros tales como (1*R*,2*S*)-1,1'-biciclopropil-2-ilo y (1*R*,2*R*)-1,1'-biciclopropil-2-ilo.

- 10 Como se hace referencia en la presente descripción, la expresión “ácido carboxílico” significa un compuesto químico orgánico que comprende al menos un grupo funcional de ácido carboxílico (es decir, -C(O)OH). La expresión “ácido carboxílico” no incluye el compuesto ácido carbónico (es decir, HOC(O)OH). Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido maleico y ácido cítrico. La expresión “pK_a efectivo” se refiere al pK_a del grupo funcional de ácido carboxílico, o si el compuesto tiene más de un grupo funcional de ácido carboxílico, “pK_a efectivo” se refiere al pK_a del grupo funcional de ácido carboxílico más ácido. Como se hace referencia en la presente memoria, el “pH efectivo” de una sustancia o mezcla no acuosa, tal como una mezcla de reacción, se determina mezclando una porción de la sustancia o mezcla con aproximadamente de 5 a 20 volúmenes de agua y midiendo luego el pH de la mezcla acuosa resultante (por ejemplo, con un pehachímetro). Como se hace referencia en la presente memoria, una sustancia “sustancialmente anhídrica” significa que la sustancia contiene no más de aproximadamente 1% de agua en peso.
- 15
20

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización B1. El método descrito en el sumario de la invención para preparar un compuesto de fórmula 2, que comprende introducir el reactivo (a) (es decir, un gas que contiene bromo) en el reactivo (b) (es decir, un líquido que contiene un compuesto de fórmula 4).

- 25 Realización B2. El método de la realización B1, en el que el reactivo (a) y el reactivo (b) están en contacto en presencia de una base.

Realización B3. El método de la realización B2, en el que la base comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico), bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, *terc*-butilamina) y sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acetato sódico, acetato potásico, propionato sódico y propionato potásico).

30

Realización B4. El método de la realización B3, en el que la base comprende hidróxido sódico o acetato sódico.

Realización B5. El método de la realización B1, en el que R³ es alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.

- 35 Realización B6. El método de la realización B5, en el que R³ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropilmetilo.

Realización B7. El método de la realización B6, en el que R³ es metilo.

Realización B8. El método de la realización B1, en el que el reactivo (b) comprende uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en ácidos carboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico) y amidas (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida).

- 40 Realización B9. El método de la realización B8, en el que el reactivo (b) comprende ácido acético.

Realización B10. El método de una cualquiera de las realizaciones B8 y B9, en el que el reactivo (b) comprende agua.

Realización B11. El método de la realización B8, en el que el volumen total del uno o más disolventes que comprenden el reactivo (b) con relación al peso del compuesto de fórmula 4 es al menos 2 ml/g.

- 45 Realización B12. El método de la realización B11, en el que el volumen total del uno o más disolventes que comprenden el reactivo (b) con relación al peso del compuesto de fórmula 4 es al menos 3 ml/g.

Realización B13. El método de la realización B12, en el que el volumen total del uno o más disolventes que comprenden el reactivo (b) con relación al peso del compuesto de fórmula 4 es al menos 5 ml/g.

Realización B14. El método de la realización B8, en el que el volumen total del uno o más disolventes que comprenden el reactivo (b) con relación al peso del compuesto de fórmula 4 es no superior a aproximadamente 10 ml/g.

5 Realización B15. El método de la realización B14, en el que el volumen total del uno o más disolventes que comprenden el reactivo (b) con relación al peso del compuesto de fórmula 4 es no superior a aproximadamente 6 ml/g.

Realización B16. El método de la realización B1, en el que la razón molar entre el bromo en el reactivo (a) y el compuesto de fórmula 4 es al menos 0,95.

10 Realización B17. El método de la realización B16, en el que la razón molar entre el bromo en el reactivo (a) y el compuesto de fórmula 4 es al menos 1.

Realización B18. El método de la realización B1, en el que la razón molar entre el bromo en el reactivo (a) y el compuesto de fórmula 4 es no superior a aproximadamente 1,05.

Realización B19. El método de la realización B18, en el que la razón molar entre el bromo en el reactivo (a) y el compuesto de fórmula 4 es no superior a aproximadamente 1,1.

15 Realización B20. El método de la realización B1, en el que el reactivo (a) y el reactivo (b) están en contacto a una temperatura no superior a aproximadamente 90°C.

Realización B21. El método de la realización B20, en el que el reactivo (a) y el reactivo (b) están en contacto a una temperatura no superior a aproximadamente 70°C.

20 Realización B22. El método de la realización B1, en el que el reactivo (a) y el reactivo (b) están en contacto a una temperatura superior a aproximadamente 25°C.

Realización B23. El método de la realización B22, en el que el reactivo (a) y el reactivo (b) están en contacto a una temperatura superior a aproximadamente 45°C.

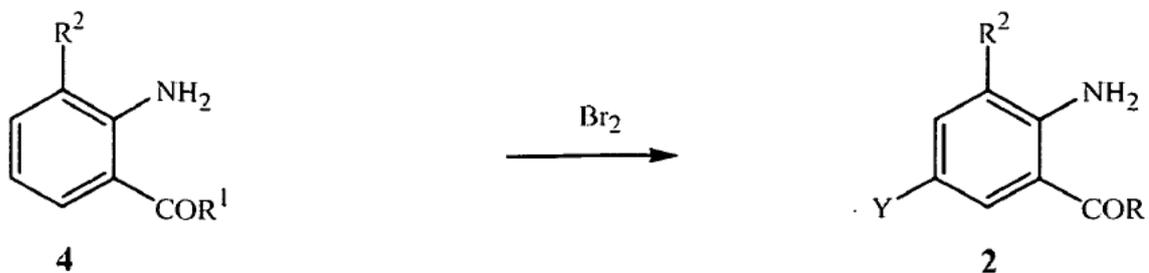
Realización B24. El método de la realización B23, en el que el reactivo (a) y el reactivo (b) están en contacto a una temperatura superior a aproximadamente 60°C.

25 Las realizaciones de esta invención pueden combinarse de cualquier manera. Es digno de mención el método de una cualquiera de las realizaciones B1-B24.

En el siguiente esquema 1, las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el sumario de la invención y en la descripción de realizaciones, a menos que se indique lo contrario.

30 En el método de la presente invención, se prepara un compuesto de fórmula 2 (en el que R^1 es NHR^3 y Y es Br) introduciendo un gas que contiene bromo en un líquido que contiene un compuesto de fórmula 4, como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



en el que R^1 es NHR^3 y Y es Br

35 En el método del esquema 1, el líquido que contiene el compuesto de fórmula 4 es una fase líquida en la que el compuesto de fórmula 4 está suspendido, parcialmente disuelto o completamente disuelto, pero preferiblemente al menos parcialmente disuelto. La fase líquida puede comprender disolventes orgánicos que son sustancialmente anhidros o, alternativamente, mezclas acuosas de disolventes orgánicos. Los disolventes no deben reaccionar con el bromo a las temperaturas a las que la reacción puede calentarse (por ejemplo, aproximadamente 90°C). Los disolventes orgánicos adecuados para formar el líquido incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos alifáticos tales como ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, y amidas tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-

dimetilacetamida, y sus mezclas. Es preferido el ácido acético, que está disponible comercialmente a bajo coste. Pueden usarse en el presente método o la forma anhidra del ácido acético (conocido como "ácido acético glacial") o mezclas acuosas de ácido acético. El volumen total de los disolventes con relación al peso del compuesto de fórmula 4 está típicamente entre 2 ml/g y 10 ml/g, y preferiblemente entre 6 ml/g y 10 ml/g. Si la fase líquida comprende agua, preferiblemente, el volumen de agua con relación al peso del compuesto de fórmula 4 está entre 1,5 ml/g y 2 ml/g.

Como el método del esquema 1 genera ácido bromhídrico, la reacción se lleva preferiblemente a cabo en presencia de una base capaz de unirse al ácido bromhídrico. Aunque el producto de fórmula 2 se forma en ausencia de una base, en algunos casos altas concentraciones de ácido bromhídrico en la mezcla de reacción pueden inhibir la bromación, y conducir a rendimientos reducidos. Una variedad de bases son adecuadas para reducir la presencia de ácido bromhídrico en la mezcla de reacción, que incluyen hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico), bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, *tert*-butilamina) y sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acetato sódico, acetato potásico, propionato sódico y propionato potásico). En el presente método, la base comprende preferiblemente uno o más compuestos seleccionados de hidróxidos de metales alcalinos y sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos. Lo más preferiblemente, la base comprende hidróxido sódico o acetato sódico. La razón molar entre la base y el compuesto de fórmula 4 es típicamente desde 1 hasta 1,2, y preferiblemente desde 1,1 hasta 1,15. La base puede añadirse en forma anhidra o como mezcla acuosa. Por ejemplo, en el presente método, si se usa hidróxido sódico, se añade típicamente a la mezcla de reacción como disolución acuosa (por ejemplo, 3 M). Si se usa una mezcla acuosa de una base, la cantidad total de agua añadida a la mezcla de reacción, que incluye el agua añadida con la base más el agua añadida en cualquier otro tiempo durante el curso de la reacción (por ejemplo, agua en los disolventes orgánicos acuosos), está típicamente dentro de los intervalos descritos anteriormente.

El método del esquema 1 se lleva a cabo usando bromo gaseoso. La expresión bromo gaseoso significa bromo gaseoso, en vapor o nebulizado que puede ser manejado como un gas. El bromo líquido es el usado más convenientemente como fuente para generar bromo gaseoso, aunque puede usarse cualquier otra fuente para el bromo gaseoso. El bromo líquido es preferido (como fuente de bromo gaseoso) porque está disponible fácilmente a un relativo bajo coste, y porque tiene una presión de vapor relativamente alta, permitiendo de este modo que el gas se evapore fácilmente del líquido. En el método del esquema 1, el bromo líquido está típicamente a temperatura ambiente; sin embargo, puede calentarse si se desea, ya que la presión de vapor del bromo líquido aumenta aumentando la temperatura. En cualquier caso, el bromo gaseoso se introduce mejor por debajo de la superficie de la mezcla de reacción, para asegurar una alta conversión de los compuestos de fórmula 4 en compuestos de fórmula 2, y para reducir al mínimo la pérdida de bromo. Si se usa bromo líquido para suministrar bromo gaseoso, el bromo gaseoso puede añadirse a la mezcla de reacción conectando el recipiente que contiene la mezcla de reacción a otro recipiente que contiene el bromo líquido, y luego haciendo fluir un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno) por debajo de la superficie del bromo líquido, y permitiendo que el bromo en forma de vapor incorporado y arrastrado por el nitrógeno gaseoso emerja del recipiente que contiene el bromo líquido y entre en el recipiente que contiene la mezcla de reacción, lo más preferiblemente por debajo de la superficie de la mezcla de reacción. Los recipientes que contienen la mezcla de reacción y el bromo líquido, y el equipo conectado a estos recipientes (por ejemplo, los tubos de inmersión) deben hacerse de materiales compatibles con bromo y bromuro (por ejemplo, vidrio, Teflon®, y aleaciones metálicas resistentes a la corrosión tales como Hastelloy®). Para rendimientos óptimos de compuestos de fórmula 2, la razón molar entre bromo y compuestos de fórmula 4 es típicamente desde 0,95 hasta 1,1; y la concentración de bromo en el gas inerte está típicamente en el intervalo de 0,005 a 0,02 moles por litro de gas inerte.

En el método del esquema 1, se ha encontrado que el orden preferido de combinación comprende combinar el compuesto de fórmula 4 con el uno o más disolventes, y luego añadir bromo gaseoso. Si se usa una base, el compuesto de fórmula 4 se combina típicamente en primer lugar con el uno o más disolventes, y luego se añade la base, seguido de adición de bromo gaseoso.

El método del esquema 1 se lleva a cabo típicamente entre 25 y 90°C, y más típicamente entre 45 y 60°C. Para lograr la reacción en este intervalo de temperaturas, los componentes se combinan típicamente a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 15-40°C), y luego la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a entre 45 y 60°C. Más preferiblemente, el líquido que contiene el compuesto de fórmula 4 se combina con la base, la temperatura se eleva a entre 45 y 60°C, y luego se añade bromo gaseoso. El tiempo de reacción es usualmente no superior a aproximadamente 2 a 3 h, pero puede variar dependiendo de las condiciones, por ejemplo, la velocidad a la que se añade el bromo a la mezcla de reacción y la temperatura de reacción.

El producto de fórmula 2 puede aislarse por técnicas habituales conocidas en la técnica, que incluyen filtración, extracción, evaporación y cristalización. Adicionalmente, el pH de la mezcla de reacción puede ajustarse antes de aislar los compuestos de fórmula 2, por adición de una base para retirar el subproducto ácido bromhídrico. Por ejemplo, la adición de 3 a 15 partes en peso de una disolución de hidróxido sódico acuoso 6 M con relación al compuesto de partida de fórmula 4, es a menudo suficiente para neutralizar completamente el ácido bromhídrico en la mezcla de reacción. Como los compuestos de fórmula 2 son típicamente sólidos cristalinos, se aíslan lo más

fácilmente de manera general mediante filtración, seguido opcionalmente de lavado con agua y un disolvente orgánico, tal como etanol o metanol, y luego secado.

El ejemplo siguiente ilustra un procedimiento de síntesis. Los espectros de ^1H RMN se presentan en ppm hacia el campo más bajo, a partir de tetrametilsilano; s es singlete, d es doblete, m es multiplete, sa es singlete ancho, y da significa doblete ancho.

Ejemplo 1

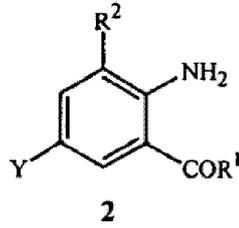
Preparación de 2-amino-5-bromo-*N*,3-dimetilbenzamida (un compuesto de fórmula 2)

Un matraz de 1000 ml equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador y tubería de fluoropolímero de Teflon® (1/16" (0,16 cm) de DI x 1/8" (0,32 cm) de DE) (colocados de tal modo que el extremo de la tubería se sumergió por debajo de la superficie de la mezcla de reacción), se cargó con ácido acético (226 ml). Se añadió una disolución de hidróxido sódico acuoso (50%, 25 g) en agua (85 g) durante 15 minutos, y luego se añadió 2-amino-*N*,3-dimetilbenzamida (50 g, 0,305 moles) (véase la publicación PCT WO 2006/062978 para un método de preparación), y la mezcla se calentó a 55°C. Un matraz de 200 ml de dos bocas en el que se ajustó en una boca una tubería de Teflon®, se cargó con bromo líquido (50,1 g), y luego la otra boca se conectó a la tubería de Teflon® del matraz de 1000 ml. Se hizo fluir nitrógeno gaseoso a través de la tubería de Teflon® por debajo de la superficie del bromo líquido, a un caudal de aproximadamente 0,012 m³ por hora durante 2,5 h, tiempo durante el cual se evaporó todo el bromo líquido, y el bromo en forma de vapor incorporado y arrastrado por el nitrógeno gaseoso emergió del matraz de 200 ml de dos bocas y entró en la mezcla de reacción, a través de la tubería de Teflon®, en el matraz de 1000 ml. La temperatura de reacción se mantuvo a aproximadamente 55°C durante la adición de bromo en forma de vapor y durante 30 minutos a partir de ahí, y luego se enfrió a 45°C y se agitó durante la noche. Se añadió una disolución de hidróxido sódico acuoso (50%, 52 g) en agua (88 ml) a la mezcla de reacción a un caudal de 0,8 ml/min. Después de haberse añadido aproximadamente 10% del volumen total de la disolución de hidróxido sódico, se detuvo la adición, y la mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 h. Después de 1 h se añadió el resto de la disolución de hidróxido sódico a un caudal de 0,8 ml/min. Después de que la adición fue completa, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 45°C, y luego se enfrió a 10°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con metanol (130 ml) y agua (260 ml), y luego se secó hasta un peso constante en una estufa de vacío a 45°C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido (67 g, 99,4% de área de pureza por HPLC, 89,7% de rendimiento) que funde a 133-135°C.

^1H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,30 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,35 (sa, 2H), 2,70 (d, 3H), 2,06 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula 2



en la que

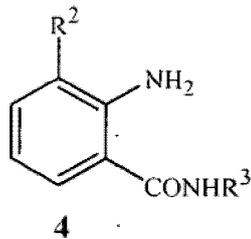
- 5 Y es Br;

R¹ es NHR³;

R² es CH₃ o Cl; y

R³ es H, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

que comprende introducir (a) un gas que contiene bromo en (b) un líquido que contiene un compuesto de fórmula 4



10

2. El método de la reivindicación 1, en el que R³ es CH₃.