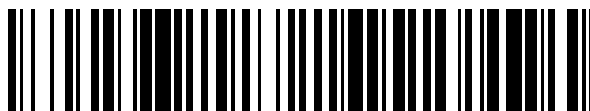


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 020**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 11795718 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2522673**

54 Título: **Método para producir ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido**

30 Prioridad:

15.06.2010 JP 2010136373

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

13.06.2014

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**ANDO, TAKASHI;
MINOWA, NOBUTO y
MITOMI, MASAOKI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 468 020 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

Método para producir ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido

5 Campo técnico**Referencia a solicitud relacionada**

10 Esta solicitud se basa en y reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente japonesa No. 2010-136373 (presentada el 15 de junio, 2010).

La presente invención se refiere a la producción de un derivado de ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido que es un intermedio de producción útil del herbicida, ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico (abreviado como "L-AMPB" de aquí en adelante).

15 Antecedentes técnicos

Se ha sabido hasta ahora que un derivado del ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido es un intermedio sintético de L-AMPB que tiene actividad herbicida (patente japonesa accesible al público No. 92897/1981 (documento de patente 1), J. Org. Chem., 56, 1783-1788 (1991) (documento no de patente 1)).

Hasta la fecha, se han descrito un método para sintetizar mediante condensación de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butanoico y acetamida (patente japonesa accesible al público No. 226993/1987 (documento de patente 2)) y un método para sintetizar mediante condensación de derivado de fosfinilacetaldehído e isocianoacetato (documento no patente 1) como un método para producir un derivado de ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido.

Además, se ha descrito un método para sintetizar un derivado de fosforilglicina y un derivado de fosfinilacetaldehído mediante una reacción de tipo Horner-Emmons (documento de patente 3).

30 Referencias del estado de la técnica**Documentos de patente**

35 [Documento de patente 1] patente japonesa accesible al público No. 92897/1981
[Documento de patente 2] patente japonesa accesible al público No. 226993/1987
[Documento de patente 3] WO 2008/114808

Documentos no de patente

40 [Documento no de patente 1] J. Org. Chem., 56, 1783-1788 (1991)

Compendio de la invención**45 Problemas que se van a resolver mediante la invención**

El siguiente análisis está proporcionado por la presente invención.

50 Sin embargo, el método de condensación de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butanoico y acetamida descrito en el documento de patente 1 es difícil de realizar en cantidades grandes ya que se necesita calentar un sustrato sin solvente a una presión reducida. Por otra parte, los métodos para la condensación con acetamida descritos en el documento de patente 2 y el documento de no patente 1 producen un rendimiento moderado, mientras que la solubilidad o dispersabilidad del sustrato y el producto de reacción en el solvente son malas. En un resultado, hay problemas de manejo y reducción en rendimiento asociados con el aumento a escala. Además, como se describe en el documento WO 2008/029754, un isómero geométrico que es especialmente útil como un intermedio sintético de L-AMPB es un derivado de ácido (Z)-N-sustituido-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico (abreviado como "forma Z" de aquí en adelante), sin embargo, no hay descripción de la correlación entre condiciones de reacción y la proporción de síntesis de la forma Z en el documento de patente 2 y el documento no de patente 1.

60 Por otra parte, un sustrato de reacción en el método de síntesis mediante una reacción de tipo Horner-Emmons descrito en el documento de patente 3 es diferente de ese en el método de la presente invención que usa ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico como un material de partida. Un método para la condensación del derivado de fosfinilacetaldehído e isocianoacetato, descrito en el documento de patente 2 también es diferente en el mismo punto, además, hay problemas de reactivos caros y dificultad en el método de preparación del derivado de fosfinilacetaldehído. Por tanto, se ha deseado desarrollar un método de producción en el que se pueda lograr la producción industrial.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método para producir un derivado de ácido (Z)-N-sustituido-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico que es un intermedio de producción de L-AMPB que es útil como un herbicida, eficazmente.

5

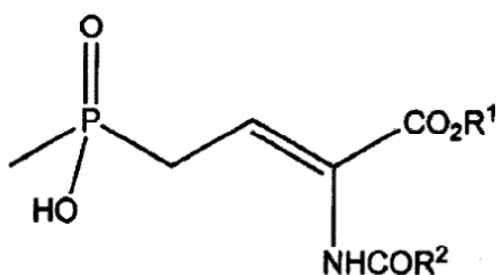
Medios para resolver el problema

Los presentes inventores examinaron condiciones de reacción para la deshidrocondensación del derivado de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico y compuestos amida descritas en el documento de patente 2 y el documento no de patente 1, y como resultado encontraron que se puede obtener un derivado del ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido en un alto rendimiento mayor que ese en artículos anteriores y por tanto completaron la presente invención.

10

Esto es, la presente invención proporciona un método para producir un compuesto expresado por la siguiente fórmula (3):

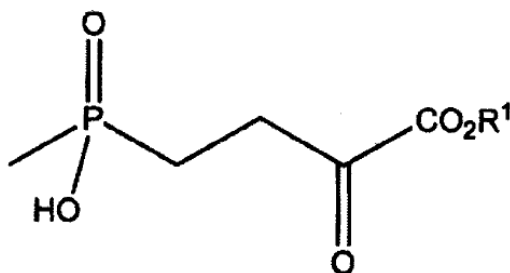
15



(3)

20

[donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, y R² representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo arilo, un grupo ariloxi o un grupo benciloxi], el método comprende una reacción de deshidrocondensación de un compuesto expresado por la siguiente fórmula (1):



(1)

25

[donde R¹ representa el mismo significado que anteriormente],

y un compuesto expresado por la siguiente fórmula (2):



(2)

30

[donde R² representa el mismo significado que anteriormente], mientras que se convierte al isómero geométrico deseado en presencia o ausencia de un catalizador ácido adicional seleccionado del grupo que consiste en ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico; o ácidos orgánicos tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, en una condición que un solvente orgánico que se va a usar para la reacción es un solvente mezcla de ácido acético y un solvente seleccionado del grupo que consiste

35

en tolueno, xileno y clorobenceno, y una proporción de mezcla de ácido acético respecto al otro solvente es desde 1:3 hasta 1:5 en volumen, en donde la reacción se realiza con calor y reflujo.

5 En el método de producción de la presente invención, el solvente orgánico que se va a usar es un solvente mezcla de ácido acético y un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno y clorobenceno, y preferiblemente, la proporción de mezcla de ácido acético respecto al otro solvente es desde 1:3 hasta 1:5 en volumen, más preferiblemente desde 1:4 hasta 1:5 en volumen.

10 En el método de producción de la presente invención, más preferiblemente, el solvente orgánico que se va a usar es un solvente mezcla de ácido acético y tolueno, y la proporción de mezcla de ácido acético respecto a tolueno es preferiblemente desde 1:3 hasta 1:5 en volumen, más preferiblemente desde 1:4 hasta 1:5 en volumen. Al realizar la reacción en el intervalo condicional descrito anteriormente, no solo la reacción transcurre rápidamente, sino que también el producto de deshidrocondensación sintetizado como una mezcla de isómeros geométricos permite que solo la forma Z deseada tenga una peor solubilidad respecto al solvente mezcla para precipitar. Esto permite
15 suprimir la degradación por calentamiento, y aumentar la isomerización a la forma Z termodinámicamente más estable en una parte de la solución.

En el método de producción de la presente invención, un compuesto expresado por la fórmula (2) es preferiblemente acetamida, benzamida, carbamato de metilo, carbamato de etilo o carbamato de bencilo, y más preferiblemente
20 carbamato de metilo o carbamato de etilo.

En el compuesto expresado por la fórmula (3), se divulga un compuesto en el que R^2 es un grupo metilo como el compuesto más preferible en métodos de producción convencionales. Puesto que, sin embargo, compuestos en los que R^2 es un grupo metoxi o etoxi, tienen una mayor estabilidad que el compuesto en el que R^2 es un grupo metilo
25 en la condición de la reacción de deshidrocondensación, se puede suprimir la degradación del producto (que es el compuesto expresado por la fórmula (3)).

Efectos ventajosos de la invención

30 El derivado del ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido que es un intermedio de producción de herbicida, L-AMPB, se puede producir por el método de producción de la presente invención. Además, el método de producción de la presente invención es ventajoso en que la proporción de síntesis de la forma Z aumenta en comparación con esa en métodos de producción convencionales, lo que produce un rendimiento mejorado, ya que la deshidrocondensación transcurre mientras que se isomeriza al isómero geométrico deseado. Por tanto, la presente
35 invención es especialmente útil como un método para producir un derivado de ácido (Z)-N-sustituido-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico.

Modos para llevar a cabo la invención

40 Se describen los grupos representados por R^1 y R^2 en los compuestos expresados por las fórmulas (1) a (3).

El grupo alquilo C_{1-4} representado por R^1 se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 carbonos; más específicamente, se ejemplifica por grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, grupo t-butilo o similares, preferiblemente grupo metilo o grupo etilo.
45

El grupo alquilo C_{1-4} representado por R^2 se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 carbonos; más específicamente, se ejemplifica por grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, grupo t-butilo o similares, preferiblemente grupo metilo o grupo etilo.

50 El grupo alcoxi C_{1-4} representado por R^2 se refiere a grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 carbonos; más específicamente, se ejemplifica por grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo 2-butoxi, grupo isobutoxi, grupo t-butoxi o similares, preferiblemente, grupo metoxi o grupo etoxi.

Un grupo representado por R^2 o grupo arilo existente en el grupo se ejemplifica por grupo fenilo, grupo naftilo o similar.
55

Un grupo arilo sustituido representado por R^2 indica que 1 o más átomo(s) de hidrógeno, preferiblemente de 1 a 3 átomo(s) de hidrógeno en el anillo de benceno está(n) sustituido(s), y el/los sustituyente(s) específico(s) se ejemplifica(n) por grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, o grupo t-butilo, etc.; átomos de halógeno tales como flúor, átomo de cloro o átomo de bromo, etc.; grupos alcoxi C_{1-4} tal como grupo metoxi, etc.
60

Un grupo ariloxi sustituido representado por R^2 indica que 1 o más átomo(s) de hidrógeno, preferiblemente de 1 a 3 átomo(s) de hidrógeno en el anillo de benceno está(n) sustituido(s), y el/los sustituyente(s) específico(s) se ejemplifica(n) por grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo,
65

grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, o grupo t-butilo, etc.; átomos de halógeno tales como flúor, átomo de cloro o átomo de bromo, etc.; grupos alcoxi C₁₋₄ tal como grupo metoxi, etc.

5 En los compuestos expresados por la fórmula (1), es preferible que R¹ sea un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Como ejemplos específicos de los compuestos expresados por la fórmula (1), se ejemplifican los siguientes:

10 ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico,
éster metílico del ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico,
éster etílico del ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico;
preferiblemente, ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico.

15 En el compuesto expresado por la fórmula (2), es preferible que R² sea un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₄.

Como ejemplos específicos de los compuestos expresados por la fórmula (2), se ejemplifican los siguientes:

20 acetamida,
benzamida,
carbamato de metilo,
carbamato de etilo,
carbamato de bencilo;
preferiblemente, carbamato de metilo o carbamato de etilo.

25 En el compuesto expresado por la fórmula (3), es preferible que R¹ sea un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Es preferible que R² sea un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₄.

30 Como ejemplos específicos de los compuestos expresados por la fórmula (3), se ejemplifican los siguientes:

35 ácido (Z)-2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster metílico del ácido (Z)-2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico
éster etílico del ácido (Z)-2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
ácido (Z)-2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster metílico del ácido (Z)-2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster etílico del ácido (Z)-2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster metílico del ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
40 éster etílico del ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
ácido (Z)-2-etoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster metílico del ácido (Z)-2-etoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster etílico del ácido (Z)-2-etoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico
45 ácido (Z)-2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster metílico del ácido (Z)-2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster etílico del ácido (Z)-2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
ácido (Z)-2-benciloxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
éster metílico del ácido (Z)-2-benciloxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico, o
50 éster etílico del ácido (Z)-2-benciloxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico; preferiblemente
ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico o
ácido (Z)-2-etoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico.

55 En el método de producción de la presente invención, el solvente orgánico que se va a usar es preferiblemente un solvente mezcla de ácido acético y un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno y clorobenceno. Más preferiblemente, el solvente orgánico es el solvente mezcla de ácido acético y tolueno. La proporción de mezcla de ácido acético respecto al otro solvente es preferiblemente de 1:3 a 1:5 en volumen, más preferiblemente, de 1:4 a 1:5 en volumen. Al realizar la reacción en el intervalo condicional descrito anteriormente, no solo la reacción transcurre rápidamente, sino que también el producto de deshidrocondensación sintetizado como una mezcla de isómeros geométricos que permite que solo la forma Z deseada tenga una peor solubilidad respecto
60 al solvente mezcla para precipitar. Esto permite suprimir la degradación y calentamiento, y potenciar la isomerización a la forma Z termodinámicamente más estable en una parte de la solución.

65 En el método de producción de la presente invención, la cantidad que se va a usar del solvente mezcla es preferiblemente de 5 a 20 veces en volumen basado en el peso del compuesto expresado por la fórmula (1), más preferiblemente, de 7 a 10 veces en volumen.

Por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem., 1987, 52, 5143-5130, se ha sabido que la mezcla de isómeros geométricos del derivado de deshidroaminoácido que resulta de la reacción de deshidrocondensación se puede isomerizar a la forma Z usando un catalizador ácido. En el método de producción de la presente invención, la mezcla de los isómeros geométricos del derivado de ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico N-sustituido también se puede isomerizar a la forma Z deseada. Mientras que se puede usar un catalizador ácido según sea necesario, ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico; o ácidos orgánicos, tal como ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético se ejemplifican como un catalizador ácido utilizable, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico. La cantidad que se va a usar del catalizador ácido está preferiblemente, en una cantidad desde 0,01 a 0,5 equivalentes basado en la cantidad del compuesto expresado por la fórmula (1), más preferiblemente, desde 0,02 hasta 0,1 equivalentes. El proceso de isomerización se puede realizar junto con el desarrollo de la reacción de deshidrocondensación, mientras que se puede realizar por separado después de terminar la reacción de deshidrocondensación.

En el método de producción de la presente invención, como compuesto expresado por la fórmula (2), se ejemplifican los siguientes: acetamida, benzamida, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de bencilo; más preferiblemente, carbamato de metilo o carbamato de etilo. La cantidad que se va a usar del compuesto expresado por la fórmula (2) está, preferiblemente, en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basado en la cantidad del compuesto expresado por la fórmula (1), más preferiblemente, de 1,1 a 2,0 equivalentes.

En el método de producción de la presente invención, mientras que la temperatura de reacción difiere dependiendo del solvente que se va a usar, está en un intervalo desde 20 a 150 grados C, preferiblemente, de 80 a 120 grados C. La reacción habitualmente se realiza con separación del agua generada, preferiblemente se realiza usando separadores tal como una trampa de Dean-Stark o similar. La reacción habitualmente se realiza durante un periodo de tiempo de reacción en un intervalo de 1 a 10 horas, preferiblemente de 3 a 7 horas.

Puesto que el compuesto expresado por la fórmula (3) precipita en la solución de reacción, se puede aislar por filtración de la solución de reacción o la precipitación obtenida sustituyendo un solvente que se concentra a presión reducida, con otro solvente aplicable se puede aislar por filtración.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describe específicamente a modo de los ejemplos, pero no está limitada a estos ejemplos. Las relaciones de área de la forma Z y la forma E descritas en los ejemplos se determinan por HPLC en la siguiente condición.

Columna: Develosil 5C30-U-G 4,6x250 mm (Nomura Chemical Co., Ltd)
 Temperatura de la columna: una temperatura constante cercana a temperatura ambiente.
 Fase móvil: A = solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1%, B = acetonitrilo

Tabla 1

	0 min.	15 min.	15,01-20 min	20,01-30 min.
A	100	30	50	100
B	0	70	50	0

Velocidad de flujo: 1,0 ml/m

Detección: UV 210 nm

Ejemplo 1

Ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico

Se añadieron 7,085 g de carbamato de metilo, 0,275 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 10,000 g de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico preparado por el método descrito en la patente japonesa accesible al público No. 92897/1981, a 16 ml de ácido acético para ser resuspendidos. Después de ser disueltos por calor, se añadieron 64 ml de tolueno a la misma y después la solución se sometió a reflujo con agitación vigorosa. La temperatura interna de la solución de reacción era de 106 a 108 grados C. Una hora y media más tarde, se añadieron adicionalmente 8 ml de tolueno a la solución de reacción y se siguió agitando. Tres horas más tarde, la disipación de casi todas las materias primas se confirmó por medida de HPLC. En este punto, la relación de área de la forma Z respecto a la forma E era 94:6. Después de eliminar aproximadamente 60 ml del solvente a presión reducida, seguido por la adición de 20 ml de ácido acético, y después lo resultante se agitó durante 1 hora a 80 grados C. El precipitado que se obtuvo enfriando la solución gradualmente a temperatura ambiente y agitando durante la noche, se filtró y después el filtrado se lavó con ácido acético. Después de ser lavado con acetona, secado durante 5 horas de 40 a 50 grados C a presión reducida, se obtuvieron 10,625 g del compuesto objetivo (rendimiento del 80,7%, Z:E = 99,6:0,4).

pf 254-256 grados C

1H-RMN (D2O) [δ] 6,59 (dt, 1H, J=6,8, 8,1 Hz), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H, J=8,3, 18,8 Hz), 1,31 (d, 3H, J=14,2 Hz)
MS (ES+) m/z 238 [M+H]⁺

5 Ejemplo 2

Ácido (Z)-2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico

10 Se añadieron 6,559 g de acetamida, 0,275 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 10,000 g de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico a 16 ml de ácido acético para ser resuspendidos. Después de ser disueltos por calor, se añadieron 72 ml de tolueno a la misma y después la solución se sometió a reflujo con agitación vigorosa. La temperatura interna de la solución de reacción era de 106 a 108 grados C. Tres horas más tarde, la disipación de casi todas las materias primas se confirmó por medida de HPLC. En este punto, la relación de área de la forma Z respecto a la forma E era 92:8. Después de eliminar aproximadamente 60 ml del solvente a presión reducida, seguido por la adición de 20 ml de ácido acético, y después lo resultante se agitó durante 30 minutos a 80 grados C. 15 El precipitado que se obtuvo enfriando la solución gradualmente a temperatura ambiente y agitando durante la noche, se filtró y después el filtrado se lavó con ácido acético. Después de ser lavado con acetona, secado durante 5 horas de 40 a 50 grados C a presión reducida, se obtuvieron 8,138 g del compuesto objetivo (rendimiento del 66,3%, Z:E = 99,8:0,2).

20 Los datos espectrales del compuesto obtenido corresponden a los descritos en J. Org. Chem., 56, 1783-1788 (1991).

25 Ejemplo 3

Ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico

30 Se añadieron 5,835 g de carbamato de metilo y 10,000 g de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico a 17 ml de ácido acético para ser resuspendidos. Después de ser disueltos por calor, se añadieron 68 ml de tolueno a la misma y después la solución se sometió a reflujo con agitación vigorosa. La temperatura interna de la solución de reacción era de 106 a 108 grados C. Cuatro horas más tarde, la disipación de casi todas las materias primas se confirmó por medida de HPLC. En este punto, la relación de área de la forma Z respecto a la forma E era 94:6. Después de eliminar aproximadamente 42 ml del solvente a presión reducida, seguido por la adición de 23 ml de ácido acético, y después lo resultante se agitó durante 1 hora a 80 grados C. El precipitado que se obtuvo enfriando la solución gradualmente a temperatura ambiente y agitando durante la noche, se filtró y después el filtrado se lavó con ácido acético. Después de ser lavado con acetona, secado durante 5 horas de 40 a 50 grados C a presión reducida, se obtuvieron 9,931 g del compuesto objetivo (rendimiento del 75,4%, Z:E = 99,6:0,4).

40 Ejemplo 4

Ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico

45 Se añadieron 5,835 g de carbamato de metilo, 0,275 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 10,000 g de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico a 16 ml de ácido acético para ser resuspendidos. Después de ser disueltos por calor, se añadieron 80 ml de clorobenceno a la misma y después la solución se sometió a reflujo con agitación vigorosa. Se eliminó una solución restante apropiadamente mientras que la temperatura interna de la solución de reacción se mantuvo de 106 a 110 grados C a una presión ligeramente reducida, seguida por la adición de clorobenceno, el volumen del cual era igual al volumen de la solución eliminada. Dos horas más tarde, la disipación de casi todas las materias primas se confirmó por medida de HPLC. En este punto, la relación de área de la forma Z respecto a la forma E era 93:7. Después de eliminar aproximadamente 50 ml del solvente a presión reducida, seguido por la adición de 20 ml de ácido acético, y después lo resultante se agitó durante 1 hora a 80 grados C. El precipitado que se obtuvo enfriando la solución gradualmente a temperatura ambiente y agitando durante la noche, se filtró y después el filtrado se lavó con ácido acético. Después de ser lavado con acetona, secado durante 6 horas de 40 a 50 grados C a presión reducida, se obtuvieron 9,505 g del compuesto objetivo (rendimiento del 72,2%, Z:E = 99,5:0,5).

55 Ejemplo 5

Ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico

60 Se añadieron 67,56 g de carbamato de metilo, 2,97 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 108,06 g de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico a 160 ml de ácido acético para ser resuspendidos. Después de ser disueltos por calor, se añadieron 800 ml de tolueno a la misma y después la solución se sometió a reflujo con agitación vigorosa. Según el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, se obtuvieron 102,28 g del compuesto objetivo (rendimiento del 71,9%, Z:E = 99,8:0,2).

65

Ejemplo comparativo 1

Ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico

5 Se añadieron 16,673 g de carbamato de metilo, 0,549 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 20,000 g de ácido 2-oxo-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico a 56 ml de ácido acético para ser resuspendidos. Después de ser disuelto por calor, se añadieron 112 ml de tolueno a la misma y después la solución se sometió a reflujo con agitación vigorosa. La temperatura interna de la solución de reacción era de 106 a 108 grados C. Seis horas más tarde, la disipación de casi todas las materias primas se confirmó por medida de HPLC. En este punto, la relación de área de la forma Z respecto a la forma E era 81:19. El precipitado depositado se filtró y después el filtrado se lavó con ácido acético. Después de ser lavado con acetona, secado durante 5 horas de 40 a 50 grados C a presión reducida, se obtuvieron 14,966 g del compuesto objetivo (rendimiento del 56,8%, Z:E = 99,7:0,3).

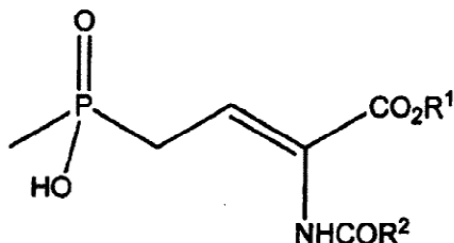
15 Las formas de realización ejemplares particulares o ejemplos se pueden modificar o ajustar dentro del ámbito de la divulgación entera de la presente invención, incluyendo las reivindicaciones, basándose en el concepto técnico fundamental de la invención. Además, se pueden hacer una variedad de combinaciones o selecciones de elementos divulgados en el presente documento dentro del contexto de las reivindicaciones. Es decir, la presente invención puede cubrir una amplia variedad de modificaciones o correcciones que se les pueden ocurrir a los expertos en la materia según la divulgación entera de la presente invención, inclusive las reivindicaciones, y el concepto técnico de la presente invención.

20 Además, se debe entender que el efecto de reivindicar la prioridad en la presente solicitud se basa en la disposición de la Convención de Paris, el efecto debe considerarse solamente en base a la descripción de la solicitud anterior (solicitud de patente japonesa No. 2010-136373) basada en la cual se reivindica la prioridad.

25

REIVINDICACIONES

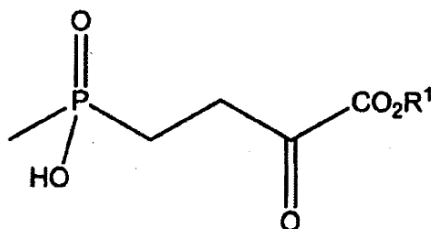
1. Un método para producir un compuesto expresado por la siguiente fórmula (3):



5 (3)

[donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, y R² representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo arilo, un grupo ariloxi o un grupo benciloxi], comprendiendo el método una reacción de deshidrocondensación de un compuesto expresado por la siguiente fórmula (1):

10



(1)

[donde R¹ representa el mismo significado que se ha definido anteriormente],

- 15 y un compuesto expresado por la siguiente fórmula (2):



(2)

20 [donde R² representa el mismo significado que anteriormente], mientras que se convierte a un isómero geométrico deseado en presencia o ausencia de un catalizador ácido adicional seleccionado del grupo que consiste en ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico; o ácidos orgánicos tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, en una condición que un solvente orgánico que se va a usar para la reacción es un solvente mezcla de ácido acético y un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno y clorobenceno, y una proporción de mezcla de ácido acético respecto al otro solvente es desde 1:3 a 1:5 en volumen, en donde la reacción se realiza con calor y reflujo.

25

- 30 2. El método como se ha definido en la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico que se va a usar para la reacción es un solvente mezcla de ácido acético y tolueno.
3. El método como se ha definido en la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico que se va a usar en la reacción es un solvente mezcla de ácido acético y tolueno, y en donde la proporción de mezcla de ácido acético respecto a tolueno es desde 1:4 a 1:5 en volumen.
- 35 4. El método como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es un grupo metoxi o grupo etoxi.
- 40 5. El compuesto expresado por la fórmula (3) como se ha definido en la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (Z)-2-metoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico o ácido (Z)-2-etoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenoico.