

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 872**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11175821 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2415762**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de aminoarilalquilo**

30 Prioridad:

06.08.2010 DE 102010033690

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

27.06.2014

73 Titular/es:

**SALTIGO GMBH (100.0%)
51369 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**SANDER, MICHAEL;
STIRNER, WOLFGANG;
LASCHINSKI, FRANK;
KONRAD, MICHAEL y
VON DEM BRUCH, KARSTEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 471 872 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 compuestos de aminoarilalquilo

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de aminoarilalquilo, en particular de la 5-amino-2-isopropilpiridina.

Los compuestos de aminoarilalquilo, en particular la 5-amino-2-isopropilpiridina, representan valiosos productos intermedios para la síntesis de fármacos. En el documento EP 1852431 A se describe que la (1S)-(-)-N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-hidroxi-N-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida puede usarse como fármaco profiláctico o/y terapéutico, anti-inflamatorio y se prepara a partir de 5-amino-2-isopropilpiridina. La 5-amino-2-isopropilpiridina puede prepararse mediante escisión de grupo protector a partir de un compuesto de aminoarilalquilo N-prottegido, en concreto a partir de la 5-(N-(Boc)-amino)-2-isopropilpiridina.

- 15 Por el documento EP 1852431 A se sabe además que puede prepararse 5-amino-2-isopropilpiridina partiendo de 2-hidroxi-6-isopropilnicotin-nitrilos. El documento JP 2008-222593 A describe un procedimiento para la preparación de 5-amino-2-isopropilpiridina partiendo de 2-isopropilpiridin-5-carboxiamidas mediante degradación de Hofmann con el uso de hipoclorito de sodio.

- 20 A los procedimientos hasta el momento para la preparación de compuestos de aminoarilalquilo, en particular de la 5-amino-2-isopropilpiridina, es común que no pueden utilizarse de forma eficaz en procesos técnicos y llevan además a bajos rendimientos con respecto al número de las etapas de procedimiento.

- 25 Por lo tanto existía una necesidad de un procedimiento para la preparación de compuestos de aminoarilalquilo con el que puedan evitarse las desventajas del estado de la técnica y puedan prepararse compuestos de aminoarilalquilo en buenos rendimientos y de forma eficiente en procesos técnicos.

- 30 Sorprendentemente se descubrió que pueden hacerse reaccionar compuestos de aminoarilalquilo partiendo de compuestos de aminoarilalquilhalógeno N,N-prottegidos y acoplamiento catalizado con hierro con compuestos de Grignard para dar compuesto de aminoarilalquilo N-prottegidos en buenos rendimientos. Estos compuestos de aminoarilalquilo N-prottegidos pueden convertirse entonces mediante escisión de grupo protector en el compuesto de aminoarilalquilo.

- 35 Por lo tanto, es objetivo de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (1)

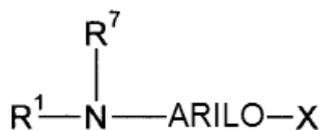


- 40 en la que $R^1 = -COOR^3$ o $-SO_2-R^4$ en los que R^3 y R^4 se selecciona del grupo: alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , perhaloalquilo C_1-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{15} o arilo C_6-C_{24} o R^3 o $R^4 =$ alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C_1-C_{10} , Cl, Br o F o $R^1 = -SO_2-NH-(alquilo C_1-C_{10})$, $-SO_2-NH-(arilalquilo C_7-C_{15})$, $-SO_2NH-(arilo C_6-C_{24})$ o $-SO_2(NR^5R^6)$ en el que R^5 y R^6 representa alquilo C_1-C_{10} o NR^5R^6 forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y

- ARILO representa un resto arilo C_6-C_{24} carbocíclico no sustituido o sustituido o resto heteroarilo C_3-C_{16} heteroaromático no sustituido o sustituido y

- 45 $R^2 =$ alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{24} , arilalquilo C_7-C_{15} , heteroarilo C_3-C_{16} o heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que pueden estar adicionalmente sustituidos dado el caso con restos seleccionados del grupo: alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alcoxilo C_1-C_{10} , perhaloalquilo C_1-C_{10} , alquinoilo C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{24} , heteroarilo C_3-C_{16} , $-COO-(alquilo C_1-C_{10})$, $-COO-(arilalquilo C_7-C_{15})$, $-OCOO-(alquilo C_1-C_{10})$, $-OCOO-(arilalquilo C_7-C_{15})$, $-OCOO-(arilo C_6-C_{24})$, $-SO_2-(arilalquilo C_7-C_{15})$, $-SO_3-(arilalquilo C_7-C_{15})$, $-SO_3(arilo C_6-C_{24})$, $-SO_3(alquilo C_1-C_{10})$, $-COO-(arilo C_6-C_{24})$, $-SO_2(alquilo C_1-C_{10})$, $-SO_2(arilo C_6-C_{24})$, $-CO-(alquilo C_1-C_{10})$, $-CO-(arilo C_6-C_{24})$, $-SO_2-NH-(alquilo C_1-C_{10})$, $-SO_2-NH-(arilalquilo C_7-C_{15})$, $-SO_2NH-(arilo C_6-C_{24})$ o $-SO_2(NR^9R^{10})$ en el que R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} o NR^9R^{10} forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C_1-C_8 , halógeno, $-OCO-(NR^{11}R^{12})$ o $-CO-(NR^{11}R^{12})$ en los que R^{11} y R^{12} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} o $-NR^{11}R^{12}$ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula

- 55 (2)



- 60 en la que R^1 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y R^1 y ARILO tienen los significados mencionados anteriormente y $R^7 = -COOR^3$ o $-SO_2-R^4$ en los que R^3 y R^4 y se seleccionan del grupo: alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} ,

perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅, arilo C₆-C₂₄ o R³ o R⁴ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F o R¹ = -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂-NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁵R⁶) en el que R⁵ y R⁶ representa alquilo C₁-C₁₀ o NR⁵R⁶ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y X = Cl, Br, I o -OSO₂-R⁸ con R⁸ = alquilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅, arilo C₆-C₂₄ o R⁸ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F, en presencia de al menos de una fuente de hierro con compuestos de fórmula (3)



en la que R² tiene el significado mencionado anteriormente e Y = ligando aniónico y Me es un metal seleccionado del grupo Mg, Ca, Mn, Zn, para dar compuestos de fórmula (1).

ARILO representa preferentemente un arilo C₆-C₂₄ no sustituido o heteroarilo C₃-C₁₆ no sustituido o un arilo C₆-C₂₄ sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes o heteroarilo C₃-C₁₆ sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂-NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros.

En una forma de realización de la invención ARILO representa preferentemente un resto fenilo, que puede estar sustituido dado el caso con uno a tres restos iguales o diferentes seleccionados del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂-NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros.

En otra forma de realización de la invención ARILO representa preferentemente un resto piridilo, pirimidilo, piridazinilo o pirazinilo, que puede estar sustituido dado el caso con uno a tres restos iguales o diferentes seleccionados del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂-NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros.

En otra forma de realización de la invención ARILO representa de manera especialmente preferente un resto piridilo, que puede estar sustituido dado el caso con uno a tres restos iguales o diferentes seleccionados del grupo alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂-NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros.

En una forma de realización especialmente preferida de la invención ARILO representa 2-, 3- o 4-piridinilo.

R¹ o/y R⁷ representan preferentemente -COOR³ o -SO₂-R⁴ en los que R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R³ o R⁴ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F. Preferentemente R³ representa alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₂₄ o alqueno C₂-C₁₀. De manera especialmente preferente R³ representa terc-butilo. Preferentemente R⁴ representa un alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F o R⁴ representa perhaloalquilo C₁-C₁₀. De manera especialmente preferente R¹ o/y R⁷ representan -(CO)-O-(terc-butilo), -(CO)-O-(alil)-(CO)-O-(metilo), -(CO)-O-(etilo), -(CO)-O-(s-propilo), -(CO)-O-(n-propilo), -(CO)-O-(n-butilo), -(CO)-O-(s-butilo), -(CO)-O-(i-butilo), -(CO)-O-(neo-pentilo), -(CO)-O-(nonafluorobutilo), -SO₂-(bencilo), -SO₂-(dimetilbencilo), -SO₂-(trimetilbencilo), -SO₂-(fenilo), -SO₂-(o-tolilo), -SO₂-(p-tolilo), -SO₂-(m-tolilo), -SO₂-(difluorobencilo) o -SO₂-(trifluorobencilo). De manera muy especialmente preferente R¹ o/y R⁷ representa -COO-(terc-butilo).

Preferentemente R¹ y R⁷ son iguales.

Preferentemente R² representa alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, heteroarilo C₃-C₁₆ o arilo C₆-C₂₄, que pueden estar adicionalmente sustituidos dado el caso con restos seleccionados del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃-(arilo C₆-C₂₄), -SO₃-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, -NCO o -NCS. De manera especialmente preferente R² representa alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, heteroarilo C₃-C₁₆, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄. De manera muy especialmente preferente R² representa metilo, etilo, s-, n-propilo, n-, i-, s-, terc-butilo, neo-pentilo, ciclo-hexilo, bencilo, o-, m-, p-tolilo o fenilo. Aún más preferentemente R² representa s-propilo.

Me representa preferentemente Mg.

Y representa preferentemente alquilo C₁-C₁₀, F, Cl, Br o I. De manera especialmente preferente Y representa Cl o Br.

X representa preferentemente Br, Cl, I o -OSO₂-R⁸ con R⁸ = alquilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R⁹ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F. De manera especialmente preferente X representa Cl o Br.

Fuente de hierro representa en el sentido de la invención hierro elemental o un compuesto de hierro. La fuente de hierro en el sentido de la invención sirve como catalizador. Como fuente de hierro pueden usarse todos los compuestos de hierro de los estados de oxidación -2, -1, 0, +1, +2, +3 o hierro elemental. Como compuestos de hierro pueden utilizarse por ejemplo compuestos de complejo de hierro tales como por ejemplo, ferroceno, ftalocianina de hierro (II) o pentacarbonilo de hierro o compuestos de hierro inorgánicos tales como por ejemplo halogenuros de hierro (II), tales como por ejemplo fluoruro de hierro (II), cloruro de hierro (II) o bromuro de hierro (II) o por ejemplo halogenuros de hierro (III) tales como por ejemplo fluoruro de hierro (III), cloruro de hierro (III) o bromuro de hierro (III) o halogenuros de hierro (II) o hierro (III) hidratados tales como por ejemplo cloruro de hierro (III) hexahidratado o cloruro de hierro (II) tetrahidratado o nitratos, sulfatos, fosfatos, carbonatos, percloratos de hierro (II) o hierro (III), o compuestos de hierro orgánicos tales como por ejemplo acetato, formiato, oxalato, acetilacetato, estearato, pivalato o gluconato de hierro (II) o hierro (III), o mezclas de tales fuentes de hierro. Preferentemente como compuesto de hierro se utilizan hierro elemental o compuestos de hierro inorgánicos tales como preferentemente nitratos, sulfatos, fosfatos, carbonatos, percloratos de hierro (II) o hierro (III), o compuestos de hierro orgánicos tales como acetato, formiato, oxalato, acetilacetato, estearato, pivalato o gluconato de hierro (II) o hierro (III), o mezclas de tales fuentes de hierro. De manera especialmente preferente se utilizan como fuentes de hierro halogenuros de hierro (II) o hierro (III) o acetilacetatos de hierro (III) o hierro (II) de manera muy especialmente preferente acetilacetato de hierro (III).

Alquilo o alqueno o alcoxilo o alquino representan en cada caso independientemente un resto alquilo o alqueno o alcoxilo o alquino de cadena lineal, cíclico o ramificado. Esto mismo es válido para la parte no aromática de un resto arilalquilo.

Alquilo C₁-C₁₀ representa por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, ciclo-hexilo, ciclo-pentilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Preferentemente alquilo C₁-C₁₀ representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-

metilbutilo, 3-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, ciclo-hexilo, ciclo-pentilo y n-hexilo.

A modo de ejemplo y preferentemente alqueno C_2-C_{10} representa vinilo, alilo, isopropenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-pentenilo y n-but-2-en-1-ilo.

5 Alcoxilo C_1-C_{10} representa por ejemplo y preferentemente metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo, n-pentoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxilo, neo-pentoxilo, 1-etilpropoxilo, ciclo-hexoxilo, ciclo-pentoxilo y n-hexoxilo.

10 A modo de ejemplo y preferentemente alquino C_2-C_{10} representa etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

Arilo C_6-C_{24} representa en el contexto de la invención un resto aromático carbocíclico mono-, bi- o tricíclico con preferentemente 6 a 24 átomos de carbono aromáticos. Además los restos aromáticos carbocíclicos pueden estar sustituidos con hasta cinco sustituyentes iguales o diferentes por ciclo, seleccionados del grupo alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alcoxilo C_1-C_6 , perhaloalquilo C_1-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{24} , heteroarilo C_3-C_{16} , -COO-(alquilo C_1-C_{10}), -COO-(arilalquilo C_7-C_{15}), -COO-(arilo C_6-C_{24}), -OCOO-(alquilo C_1-C_{10}), -OCOO-(arilalquilo C_7-C_{15}), -OCOO-(arilo C_6-C_{24}), -SO₃-(arilalquilo C_7-C_{15}), -SO₃-(arilo C_6-C_{24}), -SO₃(alquilo C_1-C_{10}), -SO₂-(arilalquilo C_7-C_{15}), -SO₂(alquilo C_1-C_{10}), -SO₂(arilo C_6-C_{24}), -CO-(alquilo C_1-C_{10}), -CO-(arilo C_6-C_{24}), -SO₂-NH-(alquilo C_1-C_{10}), -SO₂-NH-(arilalquilo C_7-C_{15}), -SO₂NH-(arilo C_6-C_{24}) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C_1-C_8 , halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros. A modo de ejemplo y preferentemente arilo C_6-C_{24} representa bifenilo, fenilo, o-, m-, p- tolilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, acetnaftileno y fluoroenoilo.

25 Arilalquilo C_7-C_{15} significa en cada caso independientemente entre sí un resto alquilo lineal, cíclico o ramificado de acuerdo con la definición anterior, que puede estar sustituido una vez, varias veces o por completo con restos arilo de acuerdo con la definición anterior. Por ejemplo y preferentemente arilalquilo C_7-C_{15} representa bencilo, 1-feniletileno, 1-fenilpropileno, 2-fenilpropileno, 1-fenilbutileno o 3-fenil-2-metilpropileno.

30 Heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado representa en el contexto de la invención un heterociclo, con hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes de la serie S, N y/u O, que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo y que puede contener uno o dos dobles enlaces. Se prefiere un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado con hasta 2 heteroátomos iguales o diferentes de la serie S, N y/u O. A modo de ejemplo se mencionan: tetrahydrofur-2-ilo, tetrahydrofur-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepin-1-ilo, 1,4-diazepin-1-ilo. Se prefieren piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

40 Perhaloalquilo C_1-C_{10} representa un resto alquilo C_1-C_{10} sustituido por completo con átomos de halógeno. Preferentemente perhaloalquilo C_1-C_{10} representa un perfluoroalquilo C_1-C_{10} . A modo de ejemplo y preferentemente perhaloalquilo C_1-C_{10} representa trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, ciclo-nonafluoropentilo, ciclo-nonaclorociclopentilo, heptafluoroisopropilo y nonafluorobutilo. Preferentemente perfluoroalquilo C_1-C_{10} representa difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, pentafluoroetilo, heptafluoroisopropilo y nonafluorobutilo. De manera muy especialmente preferente perhaloalquilo C_1-C_{10} o/y perfluoroalquilo C_1-C_{10} representa trifluorometilo, pentafluoroetilo o heptafluoroisopropilo.

50 Heteroarilo C_3-C_{16} representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático, con hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes de la serie S, N y/u O, que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo del compuesto heteroaromático, dado el caso también a través de un átomo de nitrógeno de anillo del compuesto heteroaromático y que presenta entre 3 y 16 átomos de carbono (heteroarilo C_3-C_{16}), preferentemente de 3 a 7 (C_3-C_7) átomos de carbono y de manera especialmente preferente de 4 a 5 (C_4-C_5) átomos de carbono (heteroarilo C_4-C_5). Heteroarilo C_3-C_{16} , heteroarilo C_3-C_7 , y heteroarilo C_4-C_5 presentan siempre al menos tantos heteroátomos como para que el heteroátomo sea aromático. Es decir, un heteroarilo C_3 presenta tres átomos de carbono y al menos dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Heteroarilo C_3-C_{16} puede estar sustituido adicionalmente con restos seleccionados del grupo alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alcoxilo C_1-C_{10} , perhaloalquilo C_1-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{24} , heteroarilo C_3-C_{16} , -COO-(alquilo C_1-C_{10}), -COO-(arilo C_6-C_{24}), -COO-(arilalquilo C_7-C_{15}), -OCOO-(alquilo C_1-C_{10}), -OCOO-(arilalquilo C_7-C_{15}), -OCOO-(arilo C_6-C_{24}), -SO₃-(arilalquilo C_7-C_{15}), -SO₃-(arilo C_6-C_{24}), -SO₃(alquilo C_1-C_{10}), -SO₂-(arilalquilo C_7-C_{15}), -SO₂(alquilo C_1-C_{10}), -SO₂(arilo C_6-C_{24}), -CO-(alquilo C_1-C_{10}), -CO-(arilo C_6-C_{24}), -SO₂-NH-(alquilo C_1-C_{10}), -SO₂-NH-(arilalquilo C_7-C_{15}), -SO₂NH-(arilo C_6-C_{24}) o -SO₂(NR⁹) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C_1-C_8 , halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan como heteroarilo C_3-C_{16} : piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o

isoxazolilo, indolizino, indolilo, benzo[b]thienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, benzofuranilo o dibenzofuranilo.

5 Mono- o dialquilamino C₁-C₈ representa en el contexto de la invención un grupo amino, que con uno o dos sustituyentes alquilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos, iguales o diferentes, que presentan preferentemente en cada caso de 1 a 8 átomos de carbono.

10 A modo de ejemplo y preferentemente monoalquilamino C₁-C₈ representa metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

10 A modo de ejemplo y preferentemente dialquilamino C₁-C₈ representa *N,N* dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-t-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

15 El contexto de la invención incluye todas las definiciones de restos anteriores y expuestos a continuación en general o mencionados en campos preferidos, parámetros y explicaciones entre sí, es decir también entre los intervalos respectivos e intervalos preferidos en cualquier combinación.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (1) puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Preferentemente el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de fórmula (1) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (1) puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico, inerte. Por ejemplo y preferentemente pueden utilizarse como disolventes orgánicos hidrocarburos lineales, cíclicos y ramificados, tales como por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, iso-octano o ciclo-hexano
25 o hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, o mesitileno o éteres tales como por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano, dibutil éter, metil-t-butil éter, diisopropil éter, dietilenglicol-dimetil éter, dimetoximetano o aminas, tales como tetrametilurea, *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina o amidas tales como por ejemplo dimetilformamida, dietilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido o sulfolano o carbonatos orgánicos tales como por ejemplo carbonato de propileno o carbonato de dietilo o mezclas de estos disolventes. De manera especialmente preferente se utilizan éteres, tales como en particular, dioxano, tetrahydrofurano, terc-butilmetil éter, aminas, tales como en particular, *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina o amidas tales como en particular *N*-metilpirrolidona, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido o sulfolano o mezclas de estos disolventes. De manera muy especialmente preferente como disolvente orgánico se utiliza *N*-metilpirrolidona o una mezcla de disolventes orgánica que contiene *N*-metilpirrolidona.
35

40 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (1) se lleva a cabo por ejemplo a temperaturas de entre -100 °C y 50 °C, preferentemente a temperaturas de entre -50 °C y 10 °C, de manera especialmente preferente a temperaturas de entre -20 °C y +10 °C.

40 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por regla general a presión normal. En general el procedimiento puede llevarse a cabo a cualquier presión aleatoria.

45 De acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención las fuentes de hierro se utilizan en relaciones de cantidad de sustancia de 50:1 a 1:50 con respecto a los compuestos de fórmula (3), preferentemente se utilizan las fuentes de hierro en relaciones de cantidad de sustancia de 30:1 a 1:30 con respecto a los compuestos de fórmula (3) y de manera especialmente preferente en relaciones de cantidad de sustancia de 20:1 a 1:20 con respecto a los compuestos de fórmula (3).

50 En el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (1) las relaciones de cantidad de sustancia de los compuestos de fórmula (2) y de los compuestos de fórmula (3) se encuentran entre 1:5 y 5:1, preferentemente entre 1:5 y 1:1 y de manera especialmente preferente las relaciones de cantidad de sustancia de los compuestos de fórmula (2) y de los compuestos de fórmula (3) se encuentran entre 1:3 y 1:1.
55

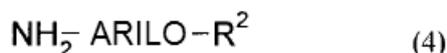
60 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II) se lleva a cabo esencialmente libre de agua. Esencialmente libre de agua significa que el contenido en agua con respecto a la cantidad de la mezcla de reacción utilizada se encuentra entre el 0,0001 % en peso y el 0,1 % en peso.
60

65 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (1) se lleva a cabo preferentemente de modo que en primer lugar se disponen previamente los compuestos de fórmula (2), la fuente de hierro, y el disolvente. Después se inertiza la mezcla de reacción en general, mediante por ejemplo desplazamiento del aire por medio de argón o nitrógeno anhidro. Entonces se agregan, preferentemente se dosifican, por ejemplo los compuestos de fórmula (3). El final de la reacción puede determinarse con procedimientos analíticos conocidos para el experto, tales como por ejemplo por cromatografía. El tratamiento adicional tiene lugar de acuerdo con

procedimientos habituales y conocidos para el experto para la hidrólisis de los productos a partir de reacciones de Grignard, mediante adición de cantidades catalíticas de agua o compuestos que contienen agua, tales como por ejemplo soluciones salinas saturadas y dado el caso purificación adicional por ejemplo por medio de extracción con disolventes orgánicos o/y cristalización. La adición representada anteriormente de los eductos puede tener lugar así mismo en otro orden o en paralelo. Preferentemente el compuesto de fórmula (1) se purifica adicionalmente mediante recristalización con disolventes orgánicos.

Los compuestos de fórmula (1) pueden generarse también en forma de sus sales de amonio. Las sales de amonio de los compuestos de fórmula (1) pueden convertirse de acuerdo con procedimientos habituales conocidos para el experto en los compuestos libres de fórmula (1) por ejemplo y preferentemente por medio de reacción o valoración con ácidos carboxílicos, en particular con ácido cítrico.

La invención comprende además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (4)



en la que ARILO y R^2 tienen el significado mencionado anteriormente, en el que los compuestos de fórmula (1) se hacen reaccionar en presencia al menos un ácido o al menos una base para dar compuestos de fórmula (4) o sales de los mismos.

Bases en el sentido de la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (4) a partir de los compuestos de fórmula (1) en el procedimiento de acuerdo con la invención que pueden utilizarse son por ejemplo carbonatos, hidróxidos, hidrogenofosfatos, fosfatos de metal alcalinotérreo o alcalino o aminas terciarias.

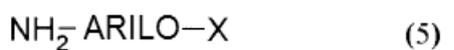
Ácidos en el sentido de la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (4) a partir de los compuestos de fórmula (1) representan por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos mono o polibásicos alifáticos, alicíclicos o heterocíclicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos nafataleno-monosulfónicos y nafataleno-disulfónicos o ácido laurilsulfúrico. Preferentemente como ácidos se utilizan ácidos halohídricos, tales como por ejemplo HCl o HBr. De manera muy especialmente preferente se utiliza HCl como ácido en el procedimiento de acuerdo con la invención.

En general, la preparación de los compuestos de fórmula (4) a partir de los compuestos de fórmula (1) puede tener lugar de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto para la desprotección de aminas a partir de amidas o carbamidas.

Los compuestos de fórmula (4) pueden encontrarse así mismo en forma de sus sales de amonio. Por lo tanto la invención comprende así mismo un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (4), en el que los compuestos de fórmula (4) se encuentran en forma de sus sales de amonio.

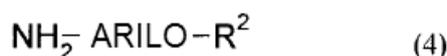
Los compuestos de fórmula (2) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto, tal como se describe por ejemplo en Journal of Organic Chemistry 2008, 73, 6025-6028.

Los compuestos de fórmula (4) pueden prepararse partiendo de un compuesto de aminohaloarilo, en particular partiendo de amino-2-cloropiridina con el uso del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (1) en un procedimiento partiendo de compuestos de fórmula (5)



en la que ARILO tiene el significado mencionado anteriormente y $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ o $-\text{OSO}_2\text{-R}^8$ con $\text{R}^8 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o $\text{R}^8 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, Cl, Br o F.

La invención comprende por lo tanto así mismo un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (4) o sales de los mismos



en la que ARILO representa un resto arilo C₆-C₂₄ carbocíclico, no sustituido o sustituido o resto heteroarilo C₃-C₁₆ heteroaromático no sustituido o sustituido y

5 R²= alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, heteroarilo C₃-C₁₆ o heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que pueden estar adicionalmente sustituidos dado el caso con restos seleccionados del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, en el que en una etapa a) se hacen reaccionar compuestos de fórmula (5)



20 en la que ARILO tiene el significado mencionado anteriormente y X = Cl, Br, I o -OSO₂-R⁸ con R⁸ = alquilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R⁸ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F o, con compuestos de fórmula (6)



25 en la que R¹ = -COOR³ o -SO₂-R⁴ en los que R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R³ o R⁴ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F o R¹ = -SO₂-NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁵R⁶) en el que R⁵ y R⁶ representa alquilo C₁-C₁₀ o NR⁵R⁶ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y
30 Z representa flúor, cloro, bromo, yodo o dado el caso -O-CO₂-(alquilo C₁-C₁₀) sustituido o no sustituido, -OCO₂(arilo C₆-C₂₄), -O-CO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OSO₂(alquilo C₁-C₁₀), -OSO₂(arilo C₆-C₂₄), -OSO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅) o -OSO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), para dar compuestos de fórmula (7)



35 en la que ARILO y X tienen el significado mencionado anteriormente y W = -NHR¹ o -N(R¹)₂ en la que R¹ tienen el significado indicado anteriormente y en una etapa b) se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (7) con compuestos de fórmula (3)

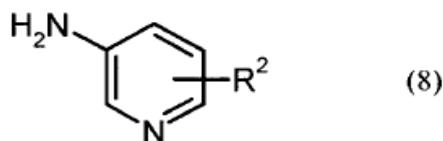


40 en la que R² tiene el significado mencionado anteriormente e Y = ligando aniónico y Me es un metal seleccionado del grupo Mg, Ca, Mn, Zn en presencia de al menos de una fuente de hierro para dar compuestos de fórmula (1) y los compuestos de fórmula (1) se hacen reaccionar en una etapa c) en presencia de ácidos o bases para dar compuestos de fórmula (4).

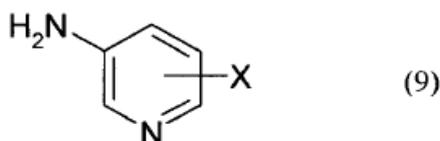
45 Z es preferentemente flúor, cloro, bromo, yodo, -O-CO₂-(alquilo C₁-C₁₀), -O-CO₂(arilo C₆-C₂₄), -O-CO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OSO₂(alquilo C₁-C₁₀), -OSO₂(arilo C₆-C₂₄). De manera especialmente preferente Z = -O-CO₂-(alquilo C₁-C₁₀) o -OCO₂(arilo C₆-C₂₄) y R¹ es entonces -COOR³ con R³ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄, que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F. De manera muy especialmente preferente Z = -OCOO-(terc-butilo).

55 Los compuestos de fórmula (6) representan preferentemente dicarbonato de di-terc-butilo, éster alílico de ácido clorofórmico, éster bencílico de ácido clorofórmico, cloruro de ácido p-, o-, m-toluenosulfónico, cloruro de ácido metanosulfónico, cloruro de ácido trifluorometanosulfónico o cloruro de ácido etanosulfónico. De manera especialmente preferente el compuesto de fórmula (6) representa dicarbonato de di-terc-butilo.

Preferentemente la invención comprende un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (8)



5 en la que R^2 = alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo C_6-C_{24} , arilalquilo C_7-C_{15} o heteroarilo C_3-C_{16} y en el que en una etapa a) se hacen reaccionar compuestos de fórmula (9)

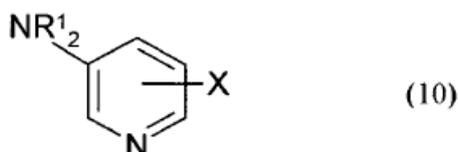


10 en la que X = Cl, Br, I o $-OSO_2-R^8$ con R^8 = alquilo C_1-C_{10} , perhaloalquilo C_1-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{15} o arilo C_6-C_{24} o R^8 = alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C_1-C_{10} , Cl, Br o F, con compuestos de fórmula (6)



15 en la que R^1 = $-COOR^3$ o $-SO_2R^4$ en los que R^3 o R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo: alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , perhaloalquilo C_1-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{15} o arilo C_6-C_{24} o R^3 o R^4 = alquilo C_1-C_{10} o arilo C_6-C_{24} que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C_1-C_{10} , Cl, Br o F o R^1 = $-SO_2-NH$ -(alquilo C_1-C_{10}), $-SO_2-NH$ -(arilalquilo C_7-C_{15}), $-SO_2NH$ -(arilo C_6-C_{24}) o $-SO_2(NR^5R^6)$ en el que R^5 y R^6 representa alquilo C_1-C_{10} o NR^5R^6 forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y

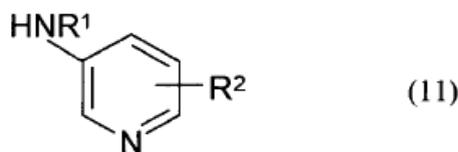
Z representa flúor, cloro, bromo, yodo o dado el caso $-O-CO_2$ -(alquilo C_1-C_{10}) sustituido o no sustituido, $-O-CO_2$ -(arilo C_6-C_{24}), $-O-CO_2$ -(arilalquilo C_7-C_{15}), $-OSO_2$ -(alquilo C_1-C_{10}), $-OSO_2$ -(arilo C_6-C_{24}), $-OSO_2-NH$ -(arilalquilo C_7-C_{15}) o $-OSO_2$ -(arilalquilo C_7-C_{15}), para dar compuestos de fórmula (10)



en la que R^1 y X tienen el significado mencionado anteriormente y los compuestos de fórmula (10) se hacen reaccionar en una etapa b) con compuestos de fórmula (3)

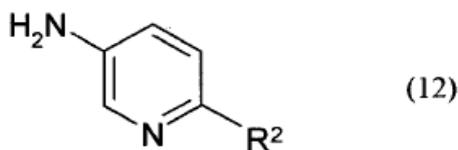


en la que R^2 tiene el significado mencionado anteriormente e Y = ligando aniónico y Me es un metal seleccionado del grupo Mg, Ca, Mn, Zn en presencia de al menos de una fuente de hierro para dar compuestos de fórmula (11)

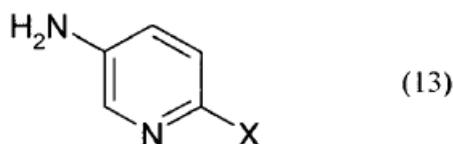


en la que R^1 y R^2 tienen el significado mencionado anteriormente y los compuestos de fórmula (11) se hacen reaccionar en una etapa c) en presencia de ácidos o bases para dar compuestos de fórmula (8) o sales de los mismos.

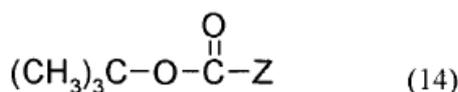
De manera especialmente preferente la invención comprende un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (12)



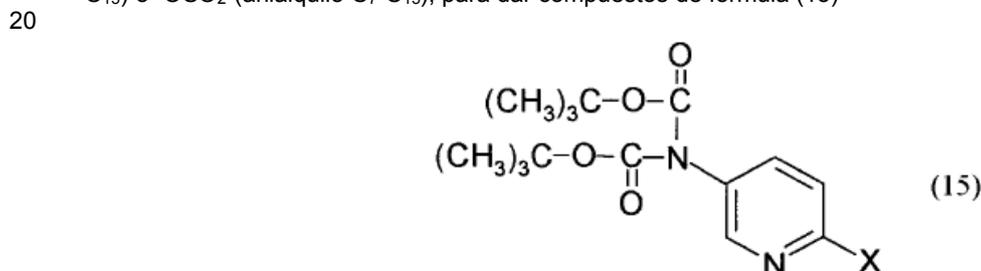
5 en la que R² = alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅ o heteroarilo C₃-C₁₆ y en el que en una etapa a) se hacen reaccionar compuestos de fórmula (13)



10 en la que X = Cl, Br, I o -OSO₂-R⁸ con R⁸ = alquilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R⁸ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F con compuestos de fórmula (14)



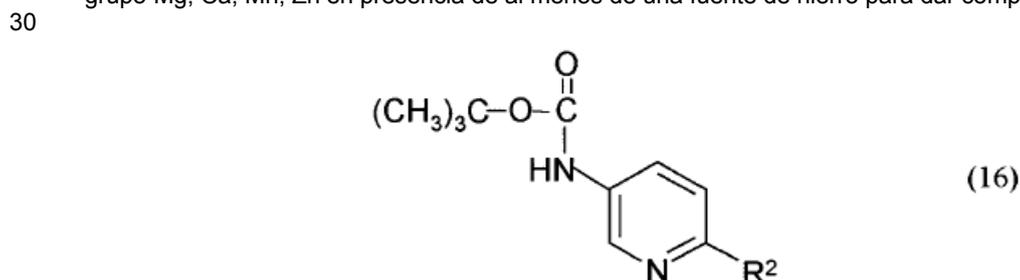
15 en la que Z representa flúor, cloro, bromo, yodo o dado el caso -O-CO₂-(alquilo C₁-C₁₀) sustituido o no sustituido, -O-CO₂(arilo C₆-C₂₄), -O-CO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OSO₂(alquilo C₁-C₁₀), -OSO₂(arilo C₆-C₂₄), -OSO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅) o -OSO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), para dar compuestos de fórmula (15)



20 en la que X tiene el significado mencionado anteriormente y los compuestos de fórmula (15) se hacen reaccionar en una etapa b) con compuestos de fórmula (3)



25 en la que R² tiene el significado mencionado anteriormente e Y = ligando aniónico y Me es un metal seleccionado del grupo Mg, Ca, Mn, Zn en presencia de al menos de una fuente de hierro para dar compuestos de fórmula (16)



y los compuestos de fórmula (16) se hacen reaccionar en una etapa c) en presencia de ácidos o bases para dar compuestos de fórmula (12) o sales de los mismos.

De manera muy especialmente preferente en el caso de los compuestos de fórmula (12) y de los compuestos de fórmula (8) y de los compuestos de fórmula (4) se trata de 5-amino-2-isopropilpiridina. De manera muy especialmente preferente en el caso de los compuestos (13) y en el caso de los compuestos de fórmula (9) y en el caso de los compuestos de fórmula (5) se trata de 5-amino-2-cloropiridina.

Los compuestos de fórmula (14) representan preferentemente dicarbonato de di-(terc-butilo).

Dado que la preparación de los compuestos de fórmula (8) y (12) representan en cada caso formas de realización preferidas de la preparación de los compuestos de fórmula (4), los procedimientos de acuerdo con la invención descritos a continuación son válidos de acuerdo con las etapas a), b) y c) para la preparación de los compuestos de fórmula (4), (8) y (12).

El procedimiento de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa a) puede llevarse a cabo en presencia de bases o en ausencia de bases. Preferentemente el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de bases adicionales.

Como bases en el de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa a) pueden utilizarse por ejemplo hidrogenocarbonatos, tales como hidrogenocarbonato de sodio y de potasio, hidróxidos o alquilatos de metal alcalino, tales como por ejemplo metilato de sodio, terc-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o bases orgánicas, tales como por ejemplo piridina, compuestos de amonio, tales como por ejemplo hidróxido de amonio o y aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, piridina, N-metilpiridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) y diazabicycloundeceno (DBU) o mezclas de estas bases.

El procedimiento de acuerdo con la invención de acuerdo con la etapa a) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico. Como disolvente orgánico para llevar a cabo del procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados en particular hidrocarburos no polares alicíclicos o aromáticos tales como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, n-pentano, iso-pentano, hexano, heptano, octano, iso-octano, ciclohexano, ciclopentano, cicloheptano, ciclononano, ciclooctano, metilciclopentano, metilciclohexano, biciclo-[4.1.0]-heptano o mezclas de estos disolventes. Disolventes especialmente preferidos son hidrocarburos no polares ramificados o no ramificados, dado el caso cíclicos, alifáticos, en particular hexano, heptano, octano, ciclohexano, metilciclohexano o iso-octano. De manera muy especialmente preferente como disolvente se utiliza n-heptano.

La etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a temperaturas entre 20 °C y 200 °C. Preferentemente la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a temperaturas entre 50 °C y 130 °C.

La relación de cantidad de sustancia de los compuestos de fórmula (6) con respecto a los compuestos de fórmula (5) se encuentra entre 5:1 y 1:5, preferentemente la relación de cantidad de sustancia de los compuestos de fórmula (6) con respecto a los compuestos de fórmula (5) se encuentra entre 3:1 y 1: 3, de manera especialmente preferente entre 3:1 y 1:1.

La etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente de modo que en primer lugar se disponen previamente los compuestos de fórmula (5), dado el caso en presencia del disolvente orgánico, y entonces se añaden de forma dosificada los compuestos de fórmula (6), preferentemente disueltos en el disolvente orgánico. Después se calienta la mezcla. Preferentemente se eliminan partes del disolvente durante la reacción de forma destilativa a partir de la mezcla de reacción. Preferentemente la mezcla de reacción se sustituye en este caso con una cantidad correspondiente del disolvente, que contiene opcional y preferentemente compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (7) pueden purificarse por ejemplo por medio de cristalización.

La realización del procedimiento, temperaturas e intervalos preferidos indicados para la preparación de los compuestos de fórmula (1), son válidos así mismo para la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención.

La etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en presencia o en presencia de disolventes orgánicos. Preferentemente la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

Preferentemente en la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención se utilizan como disolventes orgánicos hidrocarburos alifático lineales, cíclicos o ramificados, tales como por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, iso-octano o ciclo-hexano o hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, mesitileno o por ejemplo cetonas, alcoholes tales como por ejemplo iso-propanol, etanol, n-, s-, i-butanol o sulfonas o amidas. De manera especialmente preferente como disolvente se utilizan en etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención alcoholes, en particular iso-propanol.

Bases en el sentido de la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención son por ejemplo carbonatos, hidróxidos, hidrogenofosfatos, fosfatos de metal alcalinotérreo o alcalino o aminas terciarias.

Ácidos en el sentido de la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención representan por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, así mismo ácidos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos mono o polibásicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimérico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos nafataleno-monosulfónicos y naftaleno-disulfónicos o ácido laurilsulfúrico. Preferentemente como ácidos se utilizan ácidos halohídricos, tales como por ejemplo HCl o HBr. De manera muy especialmente preferente se utiliza HCl como ácido en el procedimiento de acuerdo con la invención.

Preferentemente la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a temperaturas de entre 10 °C y 100 °C, de manera especialmente preferente a temperaturas de entre 20 °C y 70 °C.

Preferentemente la etapa c) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo de modo que los compuestos de fórmula (1) se disponen previamente y se mezclan dado el caso con el disolvente. Después se agregan los ácidos o bases en sustancia o como disolución preferentemente de forma dosificada. Los compuestos de fórmula (4) pueden purificarse adicionalmente por ejemplo mediante destilación, cristalización o extracción. Preferentemente los compuestos de fórmula (4) que se encuentran después de la reacción de los compuestos de fórmula (1) por regla general en forma de sus sales, se convierten mediante reacción con ácidos o bases de nuevo en los compuestos de fórmula (4) libres de sal. La purificación adicional de los compuestos de fórmula (4) libres de sal se produce preferentemente por medio de destilación. La purificación adicional de los compuestos de fórmula (1) libres de sal se produce preferentemente por medio de destilación.

El final de las reacciones de acuerdo con la etapa a), b) y c) del procedimiento de acuerdo con la invención puede determinarse con procedimientos habituales conocidos para el experto.

Las sustancias utilizadas y eductos usados en los procedimientos de acuerdo con la invención o bien pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto o bien se encuentran comercialmente disponibles.

Con ayuda del procedimiento de acuerdo con la invención pueden prepararse los compuestos de fórmula (1) en buenos rendimientos, de manera eficiente en procesos técnicos. Además, puede prepararse así mismo de manera más eficaz a partir de los compuestos de fórmula (1) mediante escisión de grupo protector con ácidos o bases los compuestos de fórmula (4), que representan productos intermedios significativos en la preparación de fármacos.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar a modo de ejemplo la invención y no han de interpretarse como limitación.

Ejemplos

1. Preparación de 5-(di-Boc-amino)-2-cloropiridina

100 g (0,76 moles) de 5-amino-2-cloropiridina se mezclan a temperatura ambiente con 120 ml (0,82 moles) de n-heptano así como 200 g (0,89 moles) de dicarbonato de di-terc-butilo. La suspensión resultante se calienta en 2 h hasta 60 °C y se agita durante 5 h a esta temperatura. Entonces se añade una disolución de 50 g (0,22 moles) de dicarbonato de di-terc-butilo en 30 ml (0,20 moles) de n-heptano, se calienta hasta reflujo y se extrae destilado hasta que la temperatura interna alcanza 115 °C. A continuación se agita posteriormente durante 1 h a 115 °C con extracción de destilado. Después de la adición de 240 ml (1,64 moles) de n-heptano se calienta hasta reflujo y se extrae destilado hasta que la temperatura interna alcanza 100 °C. Entonces se dosifica a reflujo una disolución de 200 g (0,89 moles) de dicarbonato de di-terc-butilo en 120 ml (0,82 moles) de n-heptano en aproximadamente 12 h de manera uniforme y se agita posteriormente durante 4 h más a reflujo.

La mezcla madre se enfría lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. El producto precipitado se separa por filtración y la torta del filtro se lava dos veces con en cada caso 120 ml (0,82 moles) de n-heptano. El producto húmedo obtenido se seca en la estufa de secado de vacío a aproximadamente 60 °C y <100 mbar hasta peso constante.

Rendimiento: 241,4 g (0,73 moles, 96 %)

2. Preparación de 5-(Boc-amino)-2-isopropilpiridina

5 A temperatura ambiente se disponen previamente bajo atmósfera de nitrógeno 50 g (0,15 moles) de 5-(di-Boc-amino)-2-cloropiridina, 140 g (1,94 moles) de tetrahidrofurano así como 10 g (0,10 moles) de N-metilpirrolidona. La disolución resultante se enfría previamente hasta aproximadamente -20 °C. A continuación se dosifica una disolución de 3,0 g (8,2 mmoles) de acetilacetato de hierro (III) en 30 g (0,42 moles) de tetrahidrofurano en 3 h a -20 °C en paralelo con 215 g (0,42 moles) de cloruro de isopropil-magnesio, disolución aproximadamente al 20 % en tetrahidrofurano. Después de finalizar la dosificación se agita posteriormente durante 15 min a -20 °C, entonces se calienta en el plazo de 1 h hasta 0 °C y se agita posteriormente durante 30 min a 0 °C. La mezcla madre se coloca a continuación sobre 175 g (0,13 moles) de una disolución al 14,3 % de ácido cítrico a como máximo 10 °C y se agita la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa una vez con 40 g (0,13 moles) de xileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con 100 ml de una disolución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se filtran a través de 40 g (aproximadamente 3 cm de altura de lecho) de gel de sílice. A continuación se concentra el filtrado a vacío a 50 °C hasta aproximadamente 100 mbar. La cola de destilación se mezcla a temperatura ambiente con 60 g (0,61 moles) de metilciclohexano y se calienta la suspensión resultante hasta 85 °C. La disolución transparente, de color rojo-naranja resultante se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 30 min a temperatura ambiente. El producto precipitado se separa por filtración y se lava la torta del filtro una vez con 30 g (0,31 moles) de metilciclohexano. El producto húmedo obtenido se seca en la estufa de secado de vacío a aproximadamente 60 °C y <100 mbar hasta peso constante.

Rendimiento: 25,7 g (0,11 moles, 72 %)

3. Preparación de 5-amino-2-isopropilpiridina

25 100 g (0,41 moles) de 5-(Boc-amino)-2-isopropilpiridina se suspendieron a temperatura ambiente en 500 g (8,3 moles) de isopropanol. Entonces se añadieron 200 g (1,8 moles) de una disolución a aproximadamente el 33 % de cloruro de hidrógeno en isopropanol a 25 °C. Después de finalizar la dosificación se agita posteriormente durante 30 min a 25 °C, entonces se calienta en aproximadamente 1 h hasta 50 °C y se agita posteriormente a 50 °C durante 3 h. A continuación se extraen a presión normal 600 ml de destilado y se añaden a la suspensión resultante a 40-50 °C 350 g (3,8 moles) de tolueno. La suspensión resultante se coloca a temperatura ambiente sobre una mezcla de 150 g (8,3 moles) de agua desionizada y 110 g (1,4 moles) de hidróxido de sodio al 50 % y se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Después de la separación de fases se concentra la fase orgánica a vacío y el aceite restante se somete a destilación fraccionada a 8 mbar a través de una columna.

35 Rendimiento: 47,7 g (0,35 moles, 85 %).

REIVINDICACIONES

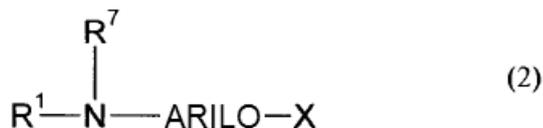
1. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (1)



en la que $R^1 = -\text{COOR}^3$ o $-\text{SO}_2\text{-R}^4$ en los que R^3 y R^4 se seleccionan del grupo: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o R^3 o $R^4 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, Cl, Br o F o $R^1 = -\text{SO}_2\text{-NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$ o $-\text{SO}_2(\text{NR}^5\text{R}^6)$ en el que R^5 y R^6 representan alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o NR^5R^6 forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y

ARILLO representa un resto arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ carbocíclico no sustituido o sustituido o resto heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ heteroaromático no sustituido o sustituido y $R^2 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$, heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ o heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que pueden estar adicionalmente sustituidos dado el caso con restos seleccionados del grupo: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$, heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, $-\text{COO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{COO}(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{OCOO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{OCOO}(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{OCOO}(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$, $-\text{SO}_2(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{SO}_3(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{SO}_3(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$, $-\text{SO}_3(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{COO}(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{SO}_2(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{CO}(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$ o $-\text{SO}_2(\text{NR}^9\text{R}^{10})$ en el que R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o NR^9R^{10} forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono- o dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_8$, halógeno, $-\text{OCO}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})$ o $-\text{CO}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})$ en los que R^{11} y R^{12} pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros,

25 **caracterizado por que** se hacen reaccionar compuestos de fórmula (2)



en la que R^1 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y R^1 y ARILLO tienen los significados mencionados anteriormente y $R^7 = -\text{COOR}^3$ o $-\text{SO}_2\text{-R}^4$ en los que R^3 y R^4 se selecciona del grupo: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ o R^3 o $R^4 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, Cl, Br o F o $R^1 = -\text{SO}_2\text{-NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{arilalquilo } \text{C}_7\text{-C}_{15})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{24})$ o $-\text{SO}_2(\text{NR}^5\text{R}^6)$ en el que R^5 y R^6 representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o NR^5R^6 forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y

35 $X = \text{Cl, Br, I}$ o $-\text{OSO}_2\text{-R}^8$ con $R^8 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o $R^8 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, Cl, Br o F en presencia de al menos de una fuente de hierro con compuestos de fórmula (3)



en la que R^2 tiene el significado mencionado anteriormente e

Y = ligando aniónico y

Me es un metal seleccionado del grupo Mg, Ca, Mn, Zn,

45 para dar compuestos de fórmula (1) o sales de los mismos.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** ARILLO representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros con un átomo de nitrógeno que puede estar dado el caso sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueniilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$, heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** R^1 o/y R^7 representan $-(\text{CO})\text{-O}(\text{terc-butilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{alquil})\text{-}(\text{CO})\text{-O}(\text{metilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{etilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{s-propilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{n-propilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{n-butilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{s-butilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{i-butilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{neo-pentilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{nonafluorobutilo})$, $-(\text{CO})\text{-O}(\text{nonafluorobutilo})$, $-\text{SO}_2(\text{bencilo})$, $-\text{SO}_2(\text{dimetilbencilo})$, $-\text{SO}_2(\text{trimetilbencilo})$, $-\text{SO}_2(\text{fenilo})$, $-\text{SO}_2(\text{o-tolilo})$, $-\text{SO}_2(\text{p-tolilo})$, $-\text{SO}_2(\text{m-tolilo})$, $-\text{SO}_2(\text{difluorobencilo})$ o $-\text{SO}_2(\text{trifluorobencilo})$.

4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** R^2 representa un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, heteroarilo $\text{C}_3\text{-C}_{16}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$.

5. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** Me representa magnesio.

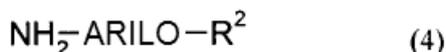
6. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** Y representa cloruro, bromuro o yoduro.

5 7. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** X representa Cl, Br, I, -OSO₂(alquilo C₁-C₁₀), -OSO₂(arilo C₆-C₂₄) o -OSO₂(arilalquilo C₇-C₁₅).

8. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** como fuentes de hierro se utilizan compuestos de hierro orgánicos del estado de oxidación (III).

10

9. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (4)

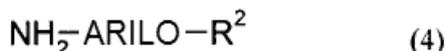


15 en la que ARILO y R² tienen el significado mencionado en la reivindicación 1, **caracterizado por que** los compuestos de fórmula (1) se prepararon de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y se hacen reaccionar en presencia de un ácido o de una base para dar compuestos de fórmula (4) o sales de los mismos.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** como ácidos se utilizan ácido halohídrico, ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos.

20

11. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (4) o sales de los mismos



25

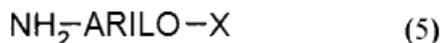
en la que ARILO representa un resto arilo C₆-C₂₄ carbocíclico no sustituido o sustituido o resto heteroarilo C₃-C₁₆ heteroaromático no sustituido o sustituido y

R² = alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, arilalquilo C₇-C₁₅, heteroarilo C₃-C₁₆ o heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que pueden estar adicionalmente sustituidos dado el caso con restos seleccionados del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo C₆-C₂₄, heteroarilo C₃-C₁₆, -COO-(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(alquilo C₁-C₁₀), -OCOO-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OCOO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₃(arilo C₆-C₂₄), -SO₃(alquilo C₁-C₁₀), -COO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂(arilo C₆-C₂₄), -CO-(alquilo C₁-C₁₀), -CO-(arilo C₆-C₂₄), -SO₂NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂NH-(arilo C₆-C₂₄) o -SO₂(NR⁹R¹⁰) en el que R⁹ y R¹⁰ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o NR⁹R¹⁰ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros, mono o dialquilamino C₁-C₈, halógeno, -OCO-(NR¹¹R¹²) o -CO-(NR¹¹R¹²) en los que R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ o -NR¹¹R¹² forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros,

35

caracterizado por que en una etapa a) se hacen reaccionar compuestos de fórmula (5)

40



en la que ARILO tiene el significado mencionado anteriormente y X = Cl, Br, I o -OSO₂-R⁸ con R⁸ = alquilo C₁-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R⁸ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F, con compuestos de fórmula (6)

45



50 en la que R¹ = -COOR³ o -SO₂-R⁴ en los que R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo: alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, perhaloalquilo C₁-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₅ o arilo C₆-C₂₄ o R³ o R⁴ = alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₂₄ que están sustituidos una vez o varias veces, pero no por completo con alcoxilo C₁-C₁₀, Cl, Br o F o R¹ = -SO₂NH-(alquilo C₁-C₁₀), -SO₂NH-(arilalquilo C₇-C₁₅), -SO₂NH-(C₆-C)₄-arilo o -SO₂(NR⁵R⁶) en el que R⁵ y R⁶ representan alquilo C₁-C₁₀ o NR⁵R⁶ forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros y

55

Z representa flúor, cloro, bromo, yodo o dado el caso -O-CO₂-(alquilo C₁-C₁₀) sustituido o no sustituido, -OCO₂(arilo C₆-C₂₄), -O-CO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), -OSO₂(alquilo C₁-C₁₀), -OSO₂(arilo C₆-C₂₄), -OSO₂-NH-(arilalquilo C₇-C₁₅) o -OSO₂-(arilalquilo C₇-C₁₅), para dar compuestos de fórmula (7)



60

en la que ARILO y X tienen el significado mencionado anteriormente y W = -NHR¹ o -N(R¹)₂ en la que R¹ tiene el significado mencionado anteriormente y

en una etapa b) se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (7) con compuestos de fórmula (3)



- 5 en la que R^2 tiene el significado mencionado anteriormente e Y = ligando aniónico y Me es un metal seleccionado del grupo Mg, Ca, Mn, Zn, en presencia de al menos de una fuente de hierro para dar compuestos de fórmula (1) y los compuestos de fórmula (1)
- 10 en una etapa c) se hacen reaccionar en presencia de ácidos o bases para dar compuestos de fórmula (4).
12. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado por que** el procedimiento de acuerdo con la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado por que** el disolvente orgánico se selecciona del grupo de éteres, aminas, amidas o mezclas de estos disolventes.
- 15 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** los compuestos de fórmula (6) representan dicarbonato de di-terc-butilo.