

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 798**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2008** **E 08722570 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2133356**

54 Título: **Procedimiento para la producción de -cetoácido que contiene fósforo**

30 Prioridad:

23.03.2007 JP 2007076541

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

30.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MINOWA, NOBUTO;
NAKANISHI, NOZOMU y
MITOMI, MASAACKI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 525 798 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 producción de -cetoácido que contiene fósforo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para producir ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico que es útil como producto intermedio de producción de un herbicida; ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico (a continuación, se abrevia como L-AMPB).

Antecedentes de la técnica

- 10 Se conocía hasta ahora que el ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-oxobutanoico es un producto intermedio de producción útil de L-AMPB que tiene actividad herbicida (véanse los documentos de patente 1, 2 y 3; y el documento no de patente 1).

- 15 Además, sólo se conoce como método para sintetizar el ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-oxobutanoico que se someten un éster de un ácido 3-(alcoximetilfosfinil)-propiónico (-propionato) o éster del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico y un diéster del ácido oxálico a una reacción de condensación, luego se someten a hidrólisis y descarboxilación (véase el documento de patente 4). Además, se conoce como método para sintetizar un éster del ácido 3-

- 20 Documento de patente 1: Publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa H01-27485A
Documento de patente 2: Publicación denominada "Kohyo" de solicitud de patente japonesa 2003-528572A
Documento de patente 3: Publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa S59-184196A
Documento de patente 4: Publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa S56-92897A
Documento de patente 5: Publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa H05-247068A

- 25 Documento no de patente 1: J. Org. Chem., 56, 1783-1788 (1991)
Documento no de patente 2: Angw. Chem. Int. Ed. Engl., 20, 223 (1981)
Documento no de patente 3: Zh. Obshch. Khim., 42, 1730 (1972)
Documento no de patente 4: Zh. Obshch. Khim., 37, 710 (1967)

Descripción de la invención

- 30 **Problemas que van a resolverse por la invención**

Se facilita el siguiente análisis por la presente invención.

Sin embargo, el rendimiento de producción del ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico es de tan sólo aproximadamente el 40% en el método de síntesis del documento de patente 4 que usa un éster de propionato de 3-(hidroximetilfosfinilo).

- 35 Además, en los métodos del documento de patente 5 y el documento no de patente 2, existe el problema de que el ácido metilfosfínico es difícil de preparar y la preparación es costosa.

Además, en los métodos de los documentos no de patente 4 y 5 [sic. 3 y 4], existen problemas tales que la reacción de adición es una reacción a alta temperatura y alta presión, de manera que se produce un subproducto tal como gas cloro, lo que hace difícil su trabajo de procedimiento; y la preparación de metildiclorofosfina es difícil y costosa.

- 40 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir el ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico, que es un producto intermedio de producción de L-AMPB que es útil como herbicida, eficazmente.

Medios para resolver el problema

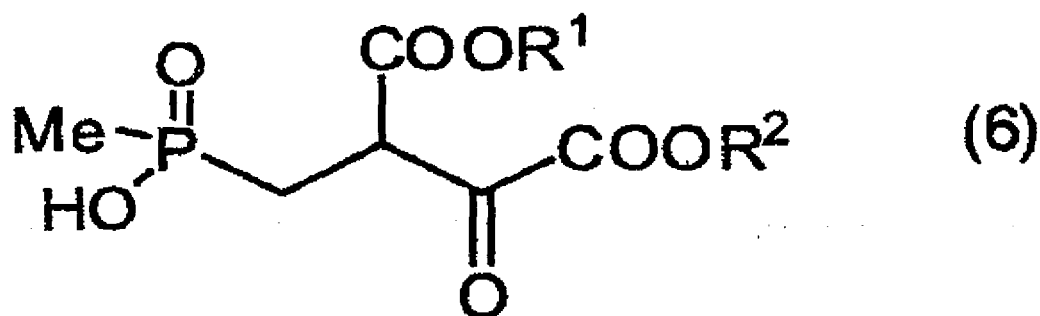
- 45 Como resultado de considerar la reacción del éster del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico (-propionato) y el diéster del ácido oxálico en detalle, los presentes inventores encontraron que puede obtenerse el ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico con un rendimiento mejorado, realizando la reacción en un intervalo de temperatura de reacción de entre 40-60°C, dentro de un intervalo de 2-3 equivalentes de la cantidad usada de una

base seguida por hidrólisis ácida y descarboxilación. Además, se encontró que puede producirse eficazmente el éster del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico como material de partida a partir del éster del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico que no es costoso, de ese modo se ha logrado la presente invención.

Es decir, la presente invención es tal como sigue.

- 5 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto que es importante como compuesto precursor y está representado por la siguiente fórmula (6),

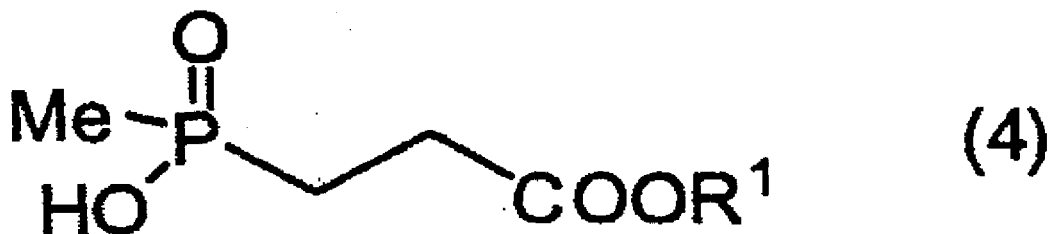
[Fórmula química 1]



- 10 [en la fórmula, representando R^1 un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido; R^2 representa un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido];

en el que se hace reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (4) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) con la existencia de una base de 2-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (4).

[Fórmula química 2]



15

[en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente]

[Fórmula química 3]

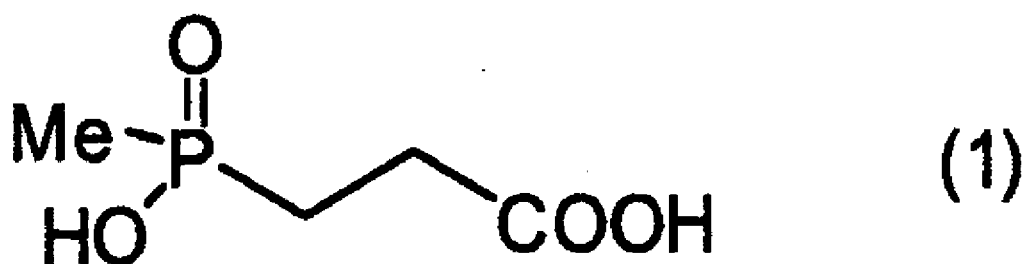


- 20 [en la fórmula, representando R^2 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente], en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio.

Y, en un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (6), como etapa para producir el compuesto de fórmula (4), que comprende:

- 25 una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) con la existencia de un ácido o la existencia de un agente de condensación y una base,

[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



5 [en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se definió en la fórmula (6) mencionada anteriormente].

Además, en un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (6), como etapa para producir el compuesto de fórmula (4), que comprende:

una etapa en la que se hace reaccionar el compuesto de fórmula (1) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (3) con la existencia de una base,

10 [Fórmula química 6]

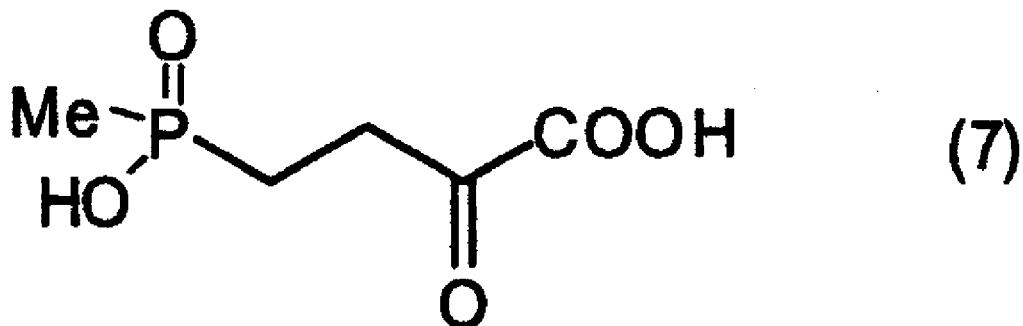


[en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se definió en la fórmula (6) mencionada anteriormente y X representa un átomo de halógeno].

15 Además, en un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (6), como etapa para producir el compuesto de fórmula (4), que comprende una etapa en la que se hace reaccionar el compuesto de fórmula (1) con isobutileno con la existencia de un catalizador de ácido.

Además, en un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (7),

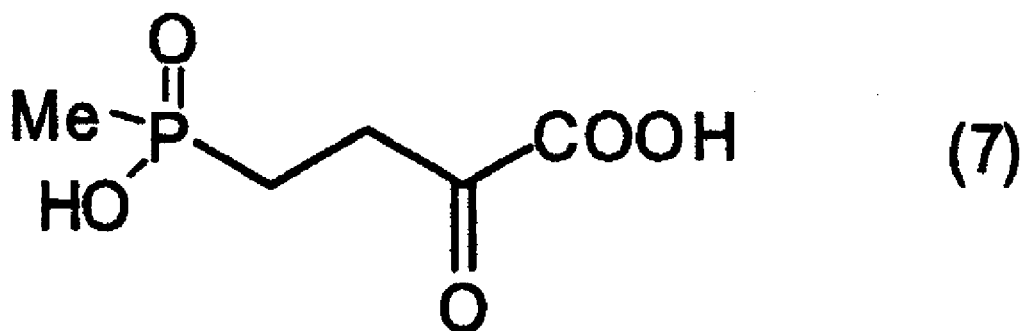
[Fórmula química 7]



20 incluyendo además dicho método, una etapa en la que se hidroliza un compuesto de fórmula (6) con la existencia de un ácido y se somete a descarboxilación.

Además, en un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (7),

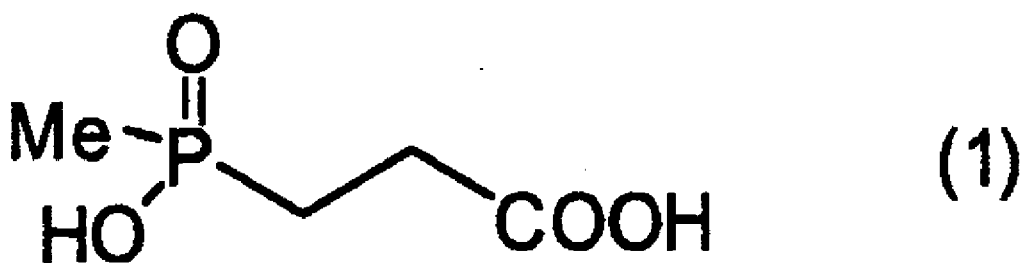
25 [Fórmula química 8]



comprendiendo dicho método:

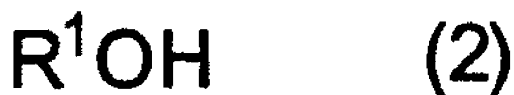
(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)

[Fórmula química 9]



con un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)

[Fórmula química 10]



[en la fórmula, representando R^1 un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido] con la existencia de un ácido o la existencia de un agente de condensación y una base

; o

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (3) con la existencia de una base

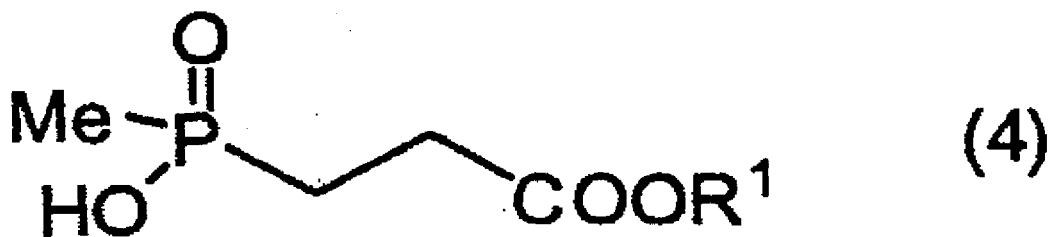
[Fórmula química 11]



[en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente, y X representa un átomo de halógeno]; o

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) con isobutileno con la existencia de un catalizador de ácido; para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (4),

[Fórmula química 12]



[en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente], después de eso,

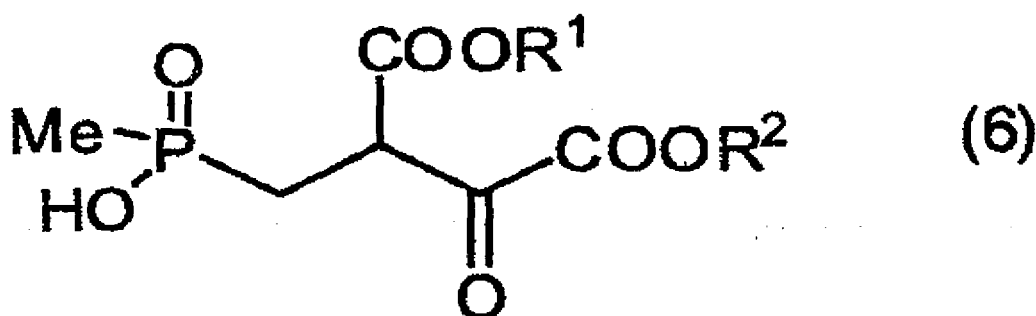
- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5), con la existencia de una base de 2-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (4), para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (6), en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio,

[Fórmula química 13]



[en la fórmula, representando R^2 un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido]

- 10 [Fórmula química 14]



[en la fórmula, representando R^1 y R^2 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente], y además

(c) hidrolizar el compuesto de fórmula (6) con la existencia de un ácido y someter a descarboxilación.

Efecto de la invención

- 15 El compuesto precursor en el procedimiento para sintetizar el ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico que es un producto intermedio de producción de L-AMPB, que es útil como herbicida, puede producirse debido al método de producción de la presente invención. El método de producción de la presente invención es superior al método convencional en cuanto a bajo coste y eficacia. Por tanto, la presente invención es extremadamente útil a nivel industrial, especialmente en el campo de los productos farmacéuticos necesarios para una acción herbicida.

20 Modos preferidos para llevar a cabo la invención

Se explican los grupos mostrados como R^1 y R^2 para los compuestos representados por las fórmulas (2)-(6).

Los grupos alquilo C_{1-4} mostrados como R^1 y R^2 significan un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, en más detalle, se enumeran grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, grupo t-butilo.

- 25 Como grupos representados por R^1 y R^2 o grupo arilo en los grupos representados por R^1 y R^2 , se enumeran grupo fenilo o grupo naftilo.

El grupo arilmetilo representado por R^1 y R^2 significa un grupo metilo que está sustituido con de 1 a 3 grupos arilo,

en más detalle, se enumeran grupo bencilo, grupo difenilmetilo, grupo fluorenilo, grupo trifenilmetilo.

5 El grupo arilmetilo sustituido representado por R^1 y R^2 significa que se sustituyen uno o más átomos de hidrógeno en el anillo de benceno, preferiblemente se sustituyen de 1 a 3 átomos de hidrógeno; como grupo(s) sustituido(s) concreto(s), se enumeran grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificado(s) tal(es) como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, grupo t-butilo; átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cromo, átomo de bromo; y grupo alcoxilo C_{1-4} tal como grupo metoxilo.

Preferiblemente, R^1 y R^2 son un grupo alquilo C_{1-4} , y más preferiblemente grupo metilo y grupo etilo.

10 El compuesto de fórmula (1) puede sintetizarse mediante los métodos descritos en la publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa 2004-345963A y la publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa H05-247068A.

Como ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (2), se enumeran etanol, metanol, n-propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, alcohol bencílico y alcohol p-metilbencílico, y preferiblemente, metanol.

15 Como ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (3), se enumeran yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de n-propilo, bromuro de n-butilo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo y bromuro de p-metilbencilo, y más preferiblemente, yoduro de metilo.

Como ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (4), se enumeran los siguientes:

éster metílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico,

éster etílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico,

éster n-propílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico,

20 éster n-butílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico,

éster t-butílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico,

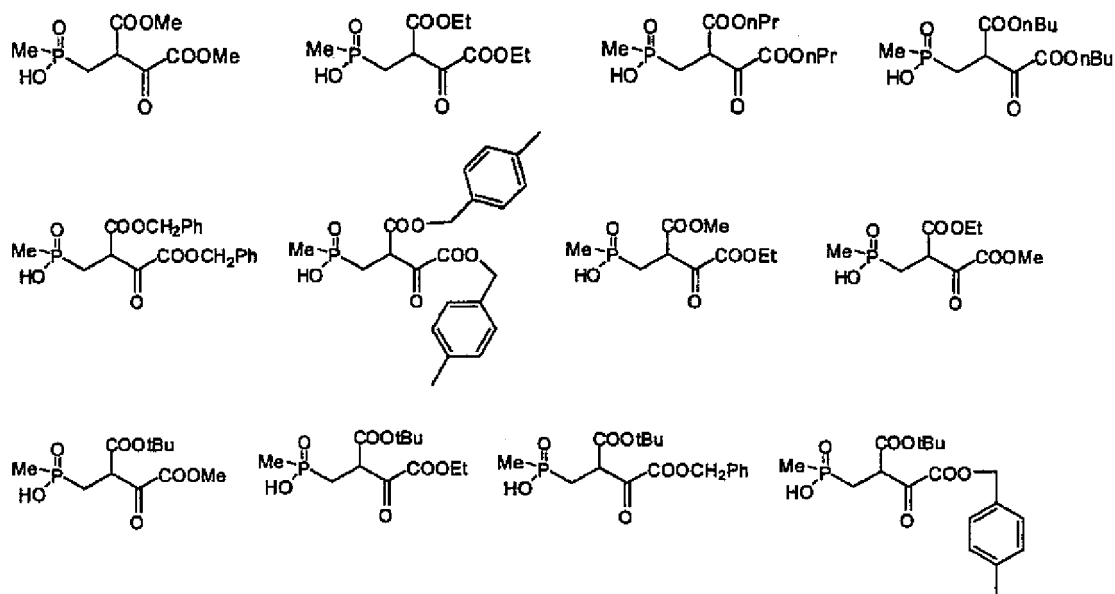
éster bencílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico o

éster p-metilbencílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico; y se prefiere el éster etílico del ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico.

25 Como ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (5), se enumeran éster dimetílico del ácido oxálico, éster dietílico del ácido oxálico, éster di-n-propílico del ácido oxálico, éster n-butílico del ácido oxálico, éster dibencílico del ácido oxálico o éster di-p-metilbencílico del ácido oxálico, y se prefiere el éster dimetílico del ácido oxálico.

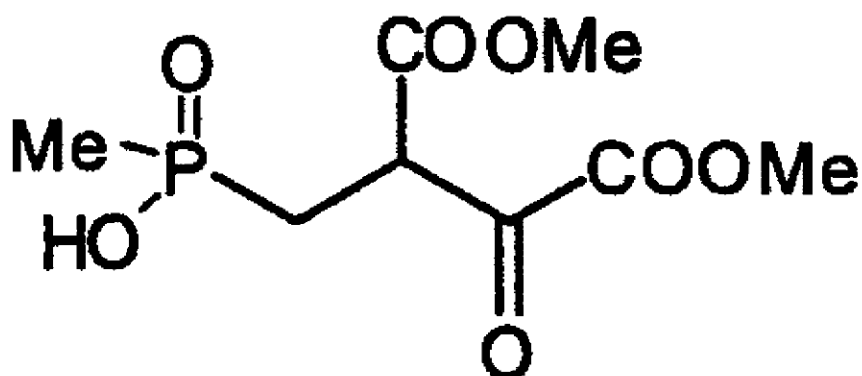
30 Como ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (6), se enumeran los compuestos mostrados a continuación. En ejemplos concretos, Ph representa un grupo fenilo, Me representa un grupo metilo, Et representa un grupo etilo, Pr representa un grupo propilo y Bu representa un grupo butilo.

[Fórmula química 15]



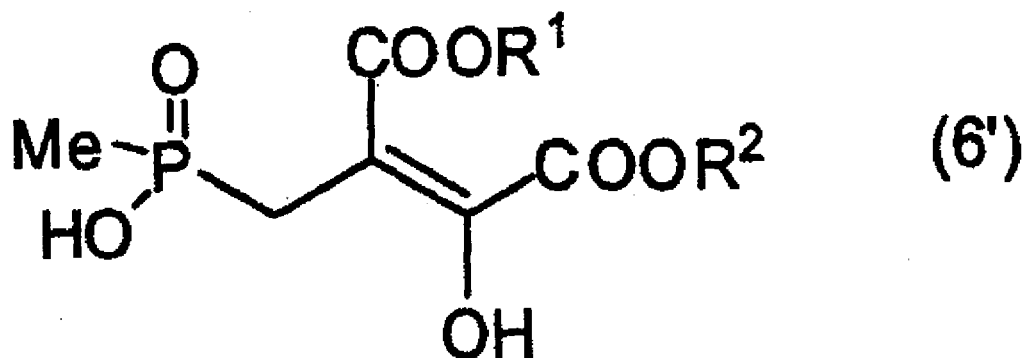
Se prefiere un compuesto mostrado a continuación.

[Fórmula química 16]



- 5 El compuesto de fórmula (6) tiene una relación de un tautómero con un compuesto mostrado por la siguiente fórmula (6'),

[Fórmula química 17]



- 10 existiendo el compuesto de fórmula (6) y el compuesto de fórmula (6') en equilibrio en una disolución. De ese modo, en el caso en el que se indica el compuesto de fórmula (6), se considera que el compuesto de fórmula (6) también incluye la estructura del tautómero del compuesto de fórmula (6').

Como disolvente que va a usarse en el método de producción del compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto

de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (2) con la existencia de ácido, se enumeran disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes alcohólicos de fórmula (2); o disolventes mixtos; incluyendo éstos dos o más de dos clases de disolventes descritos en lo anterior, y preferiblemente, se enumeran disolventes alcohólicos de fórmula (2) y disolventes mixtos de fórmula (2) y benceno. Como ácido que va a usarse, se enumeran ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico; y ácidos de Lewis tales como eterato de trifluoroborato (BF_3OEt_2). La cantidad que va a usarse del ácido es de 0,01 a 0,3 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). Preferiblemente, la cantidad usada del compuesto mostrado por la fórmula (2) es de 3 a 10 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). La temperatura de reacción es de 0 a 130°C, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 20 y 90°C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1-20 horas, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 0,5 y 10 horas. Además, el agua generada se separa mediante destilación azeotrópica usando un aparato de separación de agua de tipo Dean-Stark, si es necesario.

Tras terminarse la reacción, se concentra o se neutraliza con álcali la disolución de reacción, luego se retira la sal generada. Después de eso, puede aislarse el compuesto de fórmula (4) concentrando la disolución de reacción. Habitualmente, la disolución de reacción se usa para la siguiente etapa sin el aislamiento.

Además, el método de producción del compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (2) con la existencia de un agente de condensación y una base, se aplica preferiblemente al caso en el que se fabrica el compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (2) en el que R^1 es un grupo t-butilo. Se enumeran, como disolventes usados en este método, disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno; disolventes a base de éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano; disolventes a base de ésteres tal como acetato de etilo; disolventes orgánicos polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y preferiblemente, se enumera el cloruro de metileno. Como agentes de condensación, se enumeran agentes de condensación a base de carbodiimidas tales como diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida, y se enumera dimetilaminopiridina como base. Preferiblemente, la cantidad usada del compuesto mostrado por la fórmula (2) es de 1 a 2 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). La temperatura de reacción es de 0 a 130°C, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 10 y 30°C. El tiempo de reacción es generalmente de 1-20 horas, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 3 y 12 horas.

Además, cuando se fabrica el compuesto de fórmula (4) en el que R^1 es un grupo t-butilo, puede fabricarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) e isobutileno con la existencia de un catalizador de ácido. Se enumeran, como disolventes usados en esta reacción, disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno; disolventes a base de éteres tales como dimetoxietano y dioxano, y preferiblemente, se enumera el cloruro de metileno. Como catalizador de ácido que va a usarse, se enumera ácido sulfúrico concentrado. Se usa isobutileno en una cantidad en exceso basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). La cantidad usada del ácido es de 0,05 a 0,2 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). La temperatura de reacción es de 0 a 50°C, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 20 y 30°C. El tiempo de reacción está habitualmente dentro de un intervalo de 1-48 horas, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 12 y 24 horas.

Como disolventes usados en el método de producción del compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (3) con la existencia de la base, se enumeran disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno; disolventes a base de éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano; disolventes a base de cetonas tales como acetona; disolventes orgánicos polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido; o disolventes de alcoholes que tienen 1-4 átomos de carbono tales como metanol, y preferiblemente, se enumeran acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Como bases que van a usarse, se enumeran hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, trietilamina y diisopropiletilamina, y preferiblemente, se enumera el hidrocarbonato de sodio. La cantidad usada de la base es de 2 a 2,2 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). Preferiblemente, la cantidad usada del compuesto mostrado por la fórmula (3) es de 1 a 1,2 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (1). La temperatura de reacción es de 0 a 100°C, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 0 y 30°C. El tiempo de reacción está habitualmente dentro de un intervalo de 0,5-24 horas, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 1 y 10 horas.

Como disolventes usados en el método de producción del compuesto de fórmula (6) a partir del compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (5) con la existencia de la base, se enumeran disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, disolventes a base de éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano; disolventes orgánicos polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido; o disolventes de

alcoholes que tienen 1-4 átomos de carbono tales como metanol, y preferiblemente, se enumera el tolueno. Como bases que van a usarse, se enumeran hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, y preferiblemente, se enumera el metóxido de sodio. La cantidad usada de la base es de 2 a 3 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (4). Preferiblemente, la cantidad de uso del compuesto mostrado por la fórmula (5) es de 1 a 1,6 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (4). La temperatura de reacción es de 0 a 100°C, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 40 y 60°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 0,5-12 horas, y preferiblemente, la reacción se realiza dentro de un intervalo de 1 y 7 horas.

Tras terminarse la reacción, se concentra la disolución de reacción a vacío tras la neutralización de la base con ácido clorhídrico diluido, y puede aislarse el compuesto de fórmula (6) mediante cromatografía sobre gel de sílice de purificación. Tras obtener el producto en bruto eliminando por destilación el disolvente de reacción; habitualmente, se usa la disolución de reacción para la siguiente etapa sin aislamiento.

En un procedimiento en el que se fabrica un compuesto (7) a partir del compuesto de fórmula (6), se enumeran el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico como ácidos usados, y se enumera el agua como disolvente. Habitualmente, la concentración de ácido está en un intervalo de 6-12 N en el caso en el que se usa ácido clorhídrico y en un intervalo de 2-18 N en el caso en el que se usa ácido sulfúrico. La temperatura de reacción está dentro de un intervalo de 20 a 150°C, y preferiblemente, dentro de un intervalo de 50 a 120°C. El tiempo de reacción está en un intervalo de 2 a 12 horas, y preferiblemente, en un intervalo de 4 a 8 horas.

El compuesto (7) puede aislarse y purificarse usando una resina de intercambio iónico (BIO-RAD (marca registrada) Ag1x2, eluyente: disolución acuosa de trifluoroacetato al 1%), por ejemplo.

Puede convertirse en L-AMPB el ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico, que puede obtenerse mediante la presente invención, según los métodos descritos en la publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa H01-027485A, la publicación denominada "Kohyo" de solicitud de patente japonesa 2003-528572A, la publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa S62-226993A.

Ejemplos

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden restringir la presente invención. En los ejemplos, se usa el ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico como producto sintetizado según el método descrito en la publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa 2004-345963A.

Ejemplo 1

Fabricación de 3-(hidroxil(metil)fosfinil)propanoato de metilo [-propionato]

Se añadió cloruro de tionilo (500 mg) a metanol (4 ml) que se enfrió a -10°C y se agitó la disolución durante 10 minutos, luego se añadió ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico (212 mg) a la disolución y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Se sometió la disolución de reacción a concentración a vacío, de ese modo se obtuvo el compuesto objeto (206 mg) (rendimiento del 89%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, d, J = 14,1 Hz), 1,95 (2H, dt, J = 14,1, 8,1 Hz), 2,45-2,52 (2H, m), 3,55 (3H, s).

FAB-MASAS: m/z 167 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

Fabricación de 3-(hidroxil(metil)fosfinil)propanoato de metilo [-propionato]

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (18 mg) a una disolución obtenida disolviendo ácido 3-(hidroximetilfosfinil)-propiónico (212 mg) en metanol (4 ml), y se agitó la disolución resultante durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio (31 mg) a la disolución resultante para obtener una disolución de reactantes que se sometió a la concentración a vacío. Se añadió acetona al residuo; luego tras la filtración de la sal; se sometió el filtrado a concentración a vacío, para obtener el compuesto objeto (208 mg) (rendimiento del 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, d, J = 14,1 Hz), 1,95 (2H, dt, J = 14,1, 8,0 Hz), 2,45-2,52 (2H, m), 3,55 (3H, s).

FAB-MASAS: m/z 167 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Fabricación de 4-(hidroxil(metil)fosfinil)-3-(metoxycarbonil)-2-oxobutanoato de metilo

Se añadió una disolución obtenida disolviendo oxalato de dimetilo (850 mg) en tolueno (2 ml) a una disolución mixta de metóxido de sodio (2,89 g) al 28% y tolueno (3 ml) en una condición enfriada con hielo. Tras agitar durante 10

minutos en una condición enfriada con hielo, se añadió una disolución obtenida disolviendo 3-(hidroxil(metil)fosfinil)propanoato de metilo [-propionato] (996 mg) en tolueno (1 ml). Tras agitar durante 10 minutos en una condición enfriada con hielo, se calentó la disolución resultante hasta 50°C y se agitó durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5 N a la disolución de reactantes en una condición enfriada con hielo y se ajustó a pH 3, después de lo cual se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1~ cloroformo:metanol:ácido acético = 2:1:0,1), para obtener el compuesto objeto (1,02 g) (rendimiento del 68%).

¹H-RMN (CDCl₃) forma ceto δ: 1,36 (3H, d, J = 14,0 Hz), 2,19-2,26 (1H, m), 2,34 (1H, td, J = 14,3, 8,5 Hz) 3,72 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,53 (1H, ddd, J = 11,5, 8,5, 6,0 Hz) ; forma enólica δ: 1,33 (3H, d, J = 14,0 Hz), 3,17 (2H, d, J = 17,0 Hz), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s). La razón de la forma ceto con respecto a la forma enólica era de aproximadamente 1:1,7.

API-MASAS: m/z 253 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Fabricación del ácido 4-(hidroxil(metil)fosfinil)-2-oxobutanoico

Tras hacerse reaccionar oxalato de dimetilo (850 mg) y 3-(hidroxil(metil)fosfinil)propanoato de metilo [-propionato] (996 mg) en la misma condición de reacción que en el ejemplo 3, se añadió ácido clorhídrico 5 N a la disolución de reactantes en una condición enfriada con hielo y se ajustó a pH 1, seguido por eliminación por destilación del disolvente a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml) al residuo obtenido y se realizó una agitación durante 6 horas a 100°C. Tras someterse la disolución de reactantes a concentración a vacío, se purificó el residuo obtenido con BIO-RAD Ag1X2 (disolución de ácido trifluoroacético al 1%), para obtener el compuesto objeto (869 mg) (rendimiento del 81%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,30 (3H, d, J = 14,2 Hz), 1,78 (2H, dt, J = 14,2, 7,8 Hz), 2,98 (2H, dt, J = 10,2, 7,8 Hz).

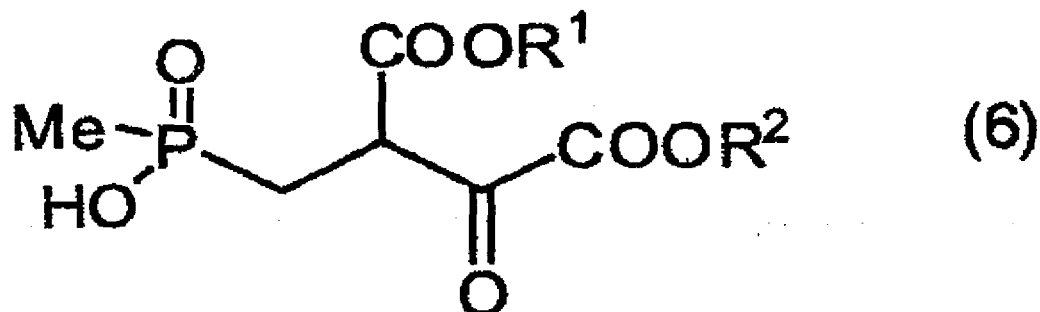
CL-MASAS: m/z 181 [M+H]⁺.

También debe entenderse que la presente invención no está limitada a los ejemplos mencionados anteriormente.

REIVINDICACIONES

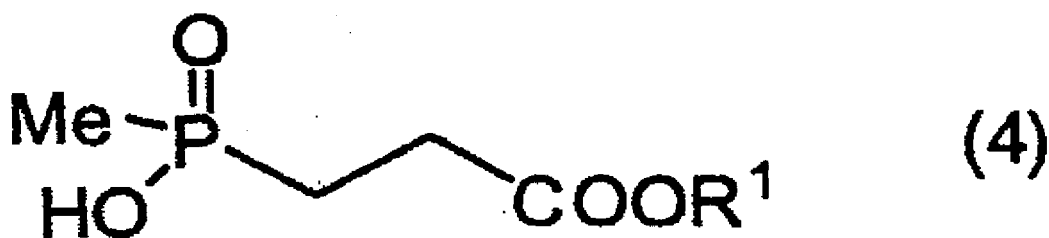
1. Método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (6),

[Fórmula química 1]



- 5 [en la fórmula, representando R¹ un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido; R² representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido];

en el que un compuesto representado por la siguiente fórmula (4) se hace reaccionar con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) bajo la existencia de una base de 2-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (4),



10

[en la fórmula, representando R¹ el mismo significado tal como se mencionó anteriormente]

[Fórmula química 3]



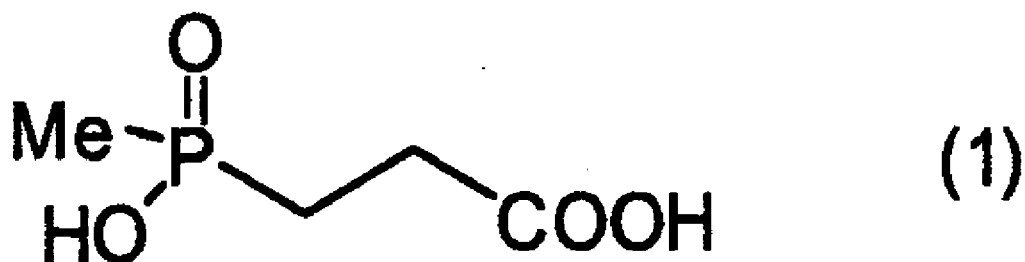
[en la fórmula, representando R² el mismo significado tal como se mencionó anteriormente],

- 15 en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio.

2. Método según la reivindicación 1, en el que la temperatura de reacción es de 40-60°C.
3. Método según la reivindicación 1, en el que una etapa para producir el compuesto de fórmula (4) según la reivindicación 1 comprende:

- 20 una etapa en la que un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) bajo la existencia de un ácido o la existencia de un agente de condensación y una base;

[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



[en la fórmula, representando R¹ el mismo significado expuesto en la fórmula (6) en la reivindicación 1]; o

- 5 una etapa en la que el compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto representado por la siguiente fórmula (3) bajo la existencia de una base;

[Fórmula química 6]

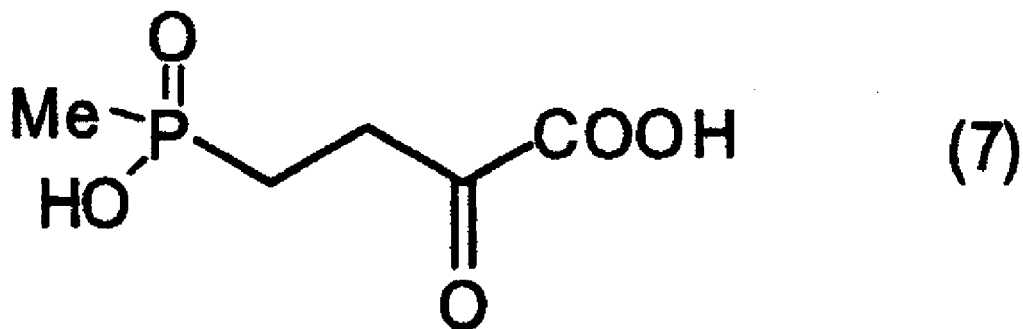


- 10 [en la fórmula, representando R¹ el mismo significado expuesto en la fórmula (6) en la reivindicación 1, y X representa un átomo de halógeno]; o

una etapa en la que el compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con isobutileno bajo la existencia de un catalizador de ácido.

4. Método según la reivindicación 1, que es un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (7),

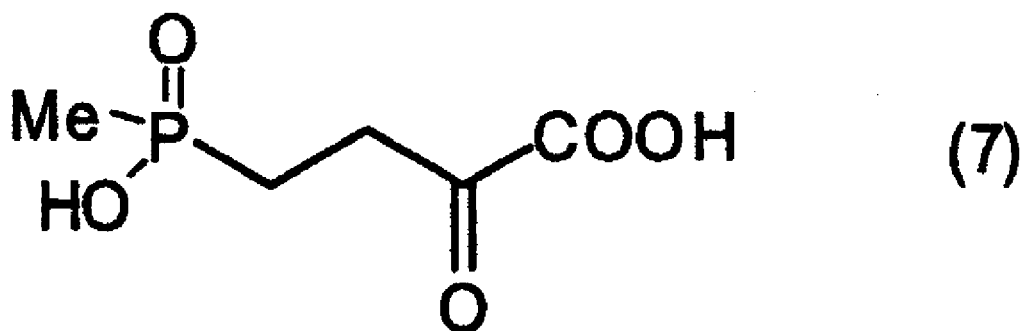
15 [Fórmula química 7]



en el que dicho método comprende además una etapa en la que se hidroliza el compuesto de fórmula (6) bajo la existencia de un ácido que va a someterse a descarboxilación.

5. Método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (7),

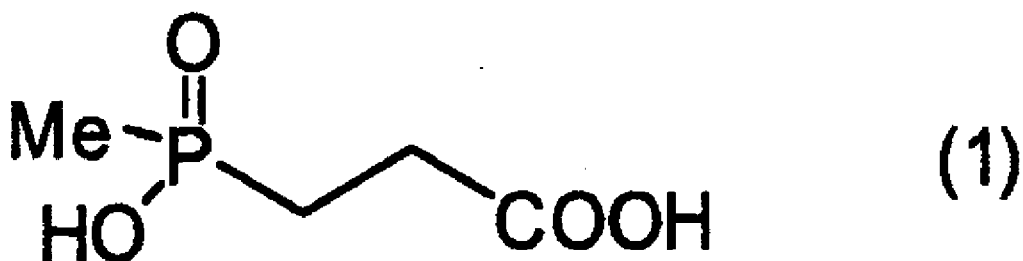
20 [Fórmula química 8]



comprendiendo dicho método:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) bajo la existencia de un ácido o la existencia de un agente de condensación y una base

[Fórmula química 9]



[Fórmula química 10]



- 10 [en la fórmula, representando R^1 un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido]; o
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (3) bajo la existencia de una base

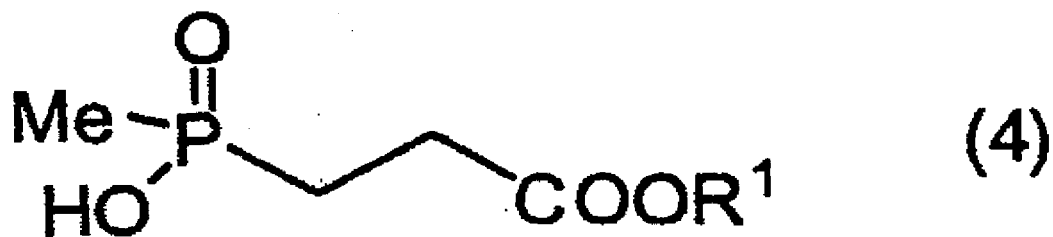
[Fórmula química 11]



- 15 [en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente, y X representa un átomo de halógeno]; o

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) con isobutileno bajo la existencia de un catalizador ácido;
para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (4);

[Fórmula química 12]



[en la fórmula, representando R^1 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente],

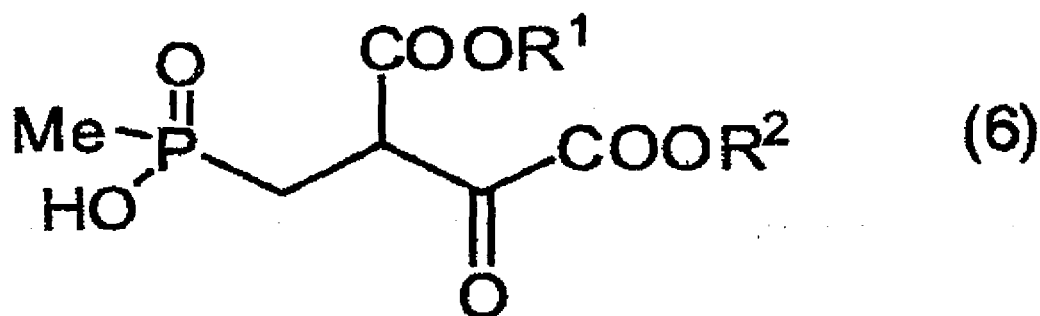
después de eso,

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) bajo la existencia de una base de 2-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (4), en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio;

[Fórmula química 13]



- 10 [en la fórmula, representando R^2 un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilmetilo o un grupo arilmetilo sustituido] para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (6);



[en la fórmula, representando R^1 y R^2 el mismo significado tal como se mencionó anteriormente];

y además,

- 15 (c) hidrolizar el compuesto de fórmula (6) con la existencia de un ácido que va a someterse a descarboxilación.