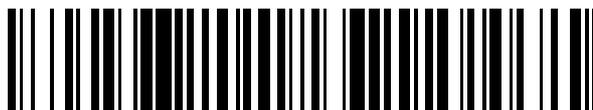


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 716**

51 Int. Cl.:

C07F 9/40 (2006.01)

C07C 321/08 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2004 E 04804186 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 1723156**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de piridina**

30 Prioridad:

23.12.2003 EP 03029730

23.12.2003 US 531614 P

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

12.02.2015

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)

9330 Zionsville Road

Indianapolis, IN 46268, US

72 Inventor/es:

GEBHARDT, JOACHIM;

GÖTZ, NORBERT;

JAEDICKE, HAGEN;

MAYER, GUIDO y

RACK, MICHAEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 716 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de piridina

Las piridinas sustituidas son valiosos bloques de construcción en sistemas orgánicos tales como la síntesis de productos farmacéuticos o agroquímicos, por ejemplo, en la síntesis de herbicidas, fungicidas o insecticidas.

5 Aunque en la documentación se conocen rutas de síntesis de derivados de piridina sustituidos (véase la síntesis de piridina sustituida con trifluorometilo en la posición 4 por la ruta Reformatsky: Jiang et al. Organic Process Research & Development 2001, vol. 5, 531-534); síntesis de piridinas sustituidas con trifluorometilo en la posición 6: EP 1.340.747 A (Bayer AG), E. Okada et al., Heterocycles, 46, 129-132 (1997), P. J. De Fraine et al., GB 2.305.174; Y. Yakunin Chem. Heterocycl. Comp. 2000, 36 (12), 1431-1436; JP 2001158774 (Ishihara Sangyo Kaisha)) continúa
10 existiendo la necesidad de rutas de síntesis versátiles que produzcan derivados de piridina con un sustituyente aceptor de electrones en la posición 4 del anillo de piridina. Por lo general, la síntesis de derivados de piridina con este sustituyente aceptor de electrones (por ejemplo, trifluorometilo) produce la piridina sustituida en la posición 6 en lugar de la piridina sustituida en 4.

15 En la presente memoria, por sustituyente aceptor de electrones se quiere indicar un sustituyente que tiene un efecto-M y/o un efecto-I; preferiblemente, tales sustituyentes son

20 a) los radicales orgánicos carbonados C₁₋₂₀, preferiblemente los sustituyentes alquilo C₁₋₂₀ o arilo C₆₋₂₀ que lleven al menos un átomo de halógeno (F, Cl, Br, I) o estén totalmente halogenados, lo que significa que todos los enlaces que no son C-C son enlaces C-halógeno. Preferiblemente, los halógenos son cloro o flúor, lo más preferiblemente flúor. Muy preferidos son los alquilos C₁₋₆ o los arilos C₆₋₁₀ totalmente fluorados, tales como trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, pentafluorofenilo, lo más preferiblemente trifluorometilo;

b) los alcoxi C₁₋₂₀ o los ariloxi C₆₋₂₀ que lleven ambos al menos un átomo de halógeno (F, Cl, Br, I) o que estén totalmente halogenados (véase lo anterior), preferiblemente los átomos de halógeno son cloro o flúor. Muy preferidos son los alcoxi C₁₋₆ o los ariloxi C₆₋₁₀ totalmente fluorados, tales como trifluorometoxi, pentafluorofenoxi;

25 c) ciano;

d) nitro.

Una solicitud adicional es la de derivados de piridina que lleven en la posición 3 un grupo que contiene azufre (por ejemplo, un grupo tiolato) cuyo azufre esté unido directamente al anillo de piridina.

30 Una solicitud adicional es la de derivados de piridina que lleven en la posición 4 un grupo aceptor de electrones y en la posición 3 un grupo que contenga azufre cuyo azufre esté unido directamente al anillo de piridina.

Otra solicitud es la de derivados de piridina que lleven en la posición 2 un sustituyente hidroxilo, amino o alcoxi y, de forma preferiblemente adicional, en la posición 4 un grupo aceptor de electrones.

35 Otra solicitud es la de derivados de piridina que lleven en la posición 2 un sustituyente hidroxilo, amino o alcoxi y, de forma preferiblemente adicional, en la posición 4 un grupo aceptor de electrones y en la posición 3 un grupo que contenga azufre cuyo azufre esté unido directamente al anillo de piridina.

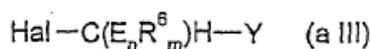
El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento versátil para la preparación de piridinas sustituidas, en particular, piridinas sustituidas que tengan un sustituyente aceptor de electrones en la posición 4 o piridinas que lleven en la posición 4 un grupo aceptor de electrones y en la posición 3 un grupo que contenga azufre, cuyo azufre esté unido directamente al anillo de piridina.

40 El objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos de fósforo y/u otros intermedios que sean útiles en la preparación del procedimiento de síntesis de piridina anteriormente mencionado.

El objeto adicional de la presente invención es proporcionar el uso de compuestos de fósforo, compuesto de carbonilo α,β -insaturado y/u otros compuestos intermedios en la preparación de la síntesis de piridina sustituida.

45 Por lo tanto, se ha encontrado el procedimiento según se define en las reivindicaciones, así como los compuestos de fósforo y/u otros productos intermedios, así como también su uso respectivo en la síntesis de derivados de piridina.

50 Generalmente los reactivos de fósforo (III) se preparan por reacción de un compuesto de fósforo P(Ar)₃, en el que Ar es un arilo C₆₋₂₀ sustituido o preferiblemente no sustituido, tal como fenilo, toliilo, naftilo o P(OR')₃, en el que R' es igual o diferente e independientemente significa alquilo C₁₋₂₀, lineal o ramificado o cíclico, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o arilo C₆₋₂₀, tal como fenilo, toliilo, bencilo, con un haluro orgánico adecuado de fórmula (a III)



en donde

E_nR_m^6 = en la que

5 si $n = m = 1$ entonces $\text{E} = \text{S}$ ó S-S y $\text{R}^6 =$ alquilo C_{1-20} (de cadena ramificada o lineal o cíclica); arilo C_{6-20} , cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C_{1-20} , ariloxi C_{6-20} , amino no sustituido o preferiblemente sustituido; F, Cl, Br, I;

si $n = 0$ y $m = 1$ entonces $\text{R}^6 = \text{H}$, alquilo C_{1-20} (de cadena ramificada o lineal, o cíclica); arilo C_{6-20} , cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C_{1-20} , ariloxi C_{6-20} , amino no sustituido o preferiblemente sustituido; F, Cl, Br, I;

10 Hal = F, Cl, Br, I;

Y = -CN; -C(O)NH₂; -C(O)OCR⁷ con R⁷ = como se ha definido para R¹ a continuación, excepto H;

15 produciendo de una manera conocida la sal de fosfonio [(Ar)₃P-C(E_nR_m⁶)H-Y]⁺Hal⁻ en la que las variables tienen el mismo significado que según todo lo anterior ("Precursor Wittig " siguiente) o (O)P(OR')₂-C(E_nR_m⁶)H-Y en la que las variables tienen el mismo significado que según todo lo anterior ("Precursor Horner" siguiente). Estas reacciones son generalmente conocidas.

Ruta de Reacción A

(Reactivo de Wittig o Reactivo de Horner mas compuesto de carbonilo α,β-insaturado que es amino sustituido en posición 4)

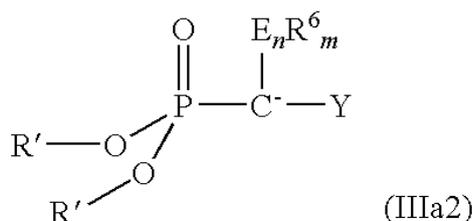
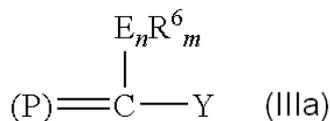
Ruta A 1

20 1. El Precursor de Wittig en el que E_nR_m^6 tiene el significado

$n = m = 1$; $\text{E} = \text{S}$ ó S-S , y R^6 tiene el significado según se ha definido anteriormente y, adicionalmente, en el que Y es -CN o -C(O)OR⁷ (R⁷ como se ha definido anteriormente), como se conoce generalmente puede hacerse reaccionar con una base, tal como alcoholatos, hidruros, carbonatos o compuestos organolíticos preferiblemente compuestos orgánicos de litio tales como n-butil-litio produciendo el reactivo de Wittig (IIIa1);

25 el Precursor de Horner en el que E_nR_m^6 tiene el significado

30 $n = m = 1$; $\text{E} = \text{S}$ ó S-S , y R^6 tiene el significado según se ha definido anteriormente y, adicionalmente, en el que Y es -CN o -C(O)OR⁷ (R⁷ según se ha definido anteriormente), como se conoce generalmente puede hacerse reaccionar con una base, tal como alcoholatos, hidruros, carbonatos o compuestos organolíticos preferiblemente alcoholatos de metal alcalino (Li, Na, K, Rb, Cs) (muy preferiblemente en presencia de sales de litio, por ejemplo, haluros de litio), tal como alcoholatos de litio, por ejemplo, compuestos etóxido de litio o metóxido de litio que producen el reactivo de Horner (IIIa2), que formalmente transporta un carbanión

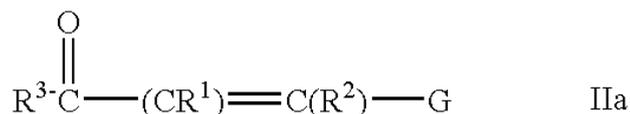


35 en la que $\text{E} = \text{S}$ ó S-S , y n y $m = 1$, (P) es P(Ar)₃ (en IIIa), R' según se ha definido anteriormente e Y= -CN, -C(O)OR⁷ (R⁷ según se ha definido anteriormente), R⁶ se define como R¹, excepto H. Preferiblemente R⁶ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, bencilo o fenilo.

Las reacciones mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en presencia o en ausencia del compuesto de

carbonilo α,β -insaturado de fórmula (IIa) definido a continuación.

- 2.) El reactivo de Wittig (IIIa1) o el Reactivo de Horner (IIIa2) se hace reaccionar después, como se conoce generalmente, en un disolvente orgánico, tal como alcoholes (preferiblemente para el Reactivo de Horner), hidrocarburos halogenados o disolventes apróticos polares (preferiblemente para el Reactivo de Wittig) como THF, DMF o NMP por lo general a una temperatura en el intervalo de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, con el compuesto de carbonilo α,β -insaturado de fórmula (IIa)



en donde

- 10 R^1, R^2 independientemente iguales o diferentes, son H; alquilo C_{1-20} (de cadena ramificada o lineal o cíclica); arilo C_{6-20} cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C_{1-20} , ariloxi C_{6-20} , amino no sustituido o preferiblemente sustituido; F, Cl, Br, I, preferiblemente R^1, R^2 son H, metilo, en particular H.

- 15 R^3 es igual que R^1 ó R^2 (excepto H y halógenos) y, adicionalmente, R^3 significará $-\text{CN}, -\text{NO}_2$. Preferiblemente, R^3 es un grupo aceptor de electrones (como se ha definido anteriormente), más preferiblemente un alquilo C_{1-6} totalmente fluorado (ramificado o lineal) o arilo C_{6-10} totalmente fluorado, tal como trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, pentafluorofenilo, lo más preferiblemente trifluorometilo.

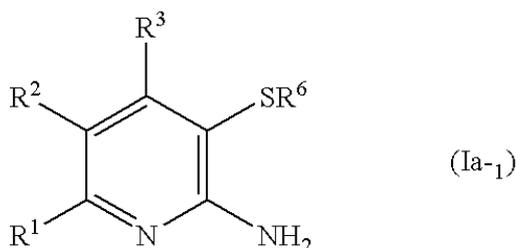
$\text{G} = -\text{NH}_2$

Un compuesto muy adecuado IIa es $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}_2$.

La relación molar de (IIIa1) o (IIIa2) frente a (II-a) es, en general, de 1:1 a 1:3, preferiblemente 1:1,2.

- 20 Ruta A1-1

Esta reacción conduce, después de la neutralización y del tratamiento de extracción si $\text{Y} = -\text{CN}$ (IIIa-1) a los derivados de piridina respectivos, preferiblemente, en caso de que $\text{E} = \text{S}$, a los compuestos de piridina (Ia-1)

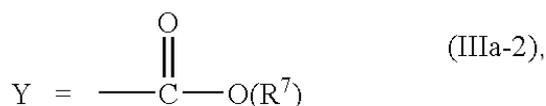


en la que las variables, incluyendo sus significados preferidos, son como se han definido anteriormente.

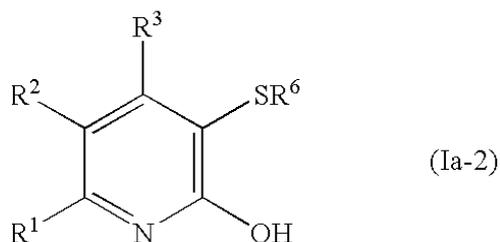
- 25 Los compuestos preferidos de fórmula (Ia-1) son aquellos en los que $\text{R}^1 = \text{H}$, Alquilo, $\text{R}^2 = \text{H}$, Alquilo, $\text{R}^3 = -\text{CF}_3, -\text{C}_2\text{F}_5, n-\text{C}_3\text{F}_7, i-\text{C}_3\text{F}_7$, $\text{R}^6 = \text{metilo, bencilo}$, en particular el compuesto (Ia-1) en el que $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = -\text{CF}_3$, $\text{R}^6 = \text{Me, bencilo}$.

Ruta A1-2

- 30 Esta reacción conduce después del tratamiento hidrolítico en condiciones de acidificación con la posterior extracción si



(IIIa-2: R^7 como se ha definido anteriormente, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, ter-butilo, sec-butilo, bencilo, fenilo) a los derivados de piridina respectivos, preferiblemente, en el caso $\text{E} = \text{S}$, a los compuestos Ia-2



en los que las variables, que incluyen sus significados preferidos, son las anteriormente definidas (por ejemplo, en la sección "Ruta A1-1").

Particularmente preferidos son los compuestos Ia-2 en los que $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = -CF_3$ y $R^6 = Me$, bencilo.

5 Ruta A2

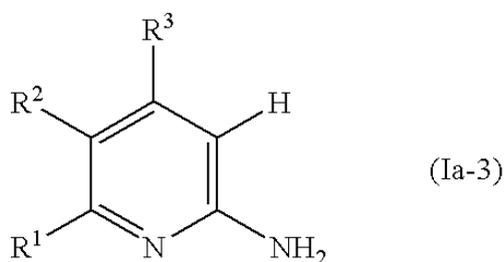
El reactivo de Wittig (IIIa1) o el Reactivo de Horner (IIIa2), en los que las variables en el grupo $E_nR^6_m$ tienen el significado $n = 0$ y $m = 1$, $R^6 = H$, alquilo C_{1-20} (de cadena ramificada o lineal o cíclica); arilo C_{6-20} , cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C_{1-20} , ariloxi C_{6-20} , amino no sustituido o preferiblemente sustituido; F, Cl, Br, I, preferiblemente, $R^6 = H$, Alquilo, se hace reaccionar en las condiciones descritas en A1 2.) anterior con el compuesto de carbonilo α,β -insaturado (IIa) en donde las variables de IIa, que incluyen las variables preferidas, son como las definidas en A1 2.) anterior.

La relación molar de (IIIa1) o (IIIa2) frente a (IIa) es en general de 1:1 a 1:3, preferiblemente 1:1,2.

Esta reacción conduce, dependiendo del significado de la variable Y en el Reactivo de Wittig o en el Reactivo de Horner, a diferentes derivados de piridina.

15 A2-1

Análogo a A1-1, si $Y = -CN$, la reacción produce los respectivos derivados de piridina, preferiblemente, si $E_nR^6_m$ tiene el significado $n = 0$ y $m = 1$, $R^6 = H$, los compuestos de piridina Ia-3

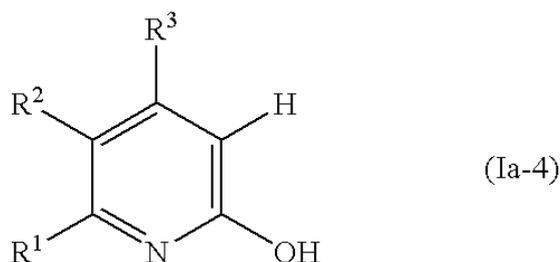


en los que las variables, que incluyen sus significados preferidos, se definen como anteriormente (por ejemplo, en A1-2, A1-1).

Los compuestos Ia-3 particularmente preferidos son aquellos en los que $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = -CF_3$, $-C_2F_5$, $-C_3F_7$.

A2-2

Análogo a A1-2, si $Y = -C(O)R^7$ (R^7 como se ha definido anteriormente, por ejemplo en A1-2), la reacción produce los derivados de piridina respectivos, preferiblemente, si $E_nR^6_m$ tiene el significado $n = 0$ y $m = 1$, $R^6 = H$, los compuestos de piridina Ia-4



en los que las variables, que incluyen sus significados preferidos, son como se ha definido anteriormente (por

ejemplo, en A1-2).

Compuestos particularmente preferidos (Ia-4) son aquellos en los que $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = -CF_3, -C_2F_5, -C_3F_7$.

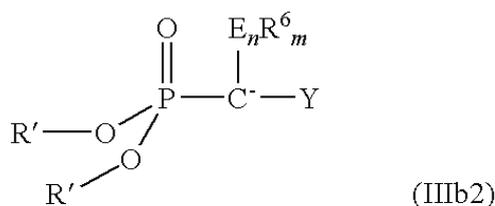
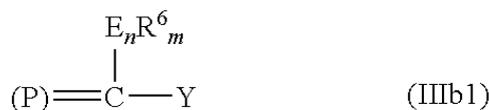
Ruta de Reacción B

5 (Agente de fósforo mas compuesto de carbonilo α,β -insaturado que está sustituido en la posición 4 con un grupo saliente)

B1

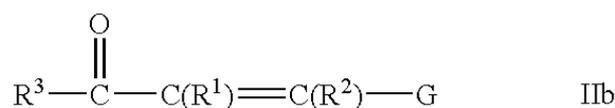
1. El Precursor de Wittig o el Precursor de Horner en los que $Y = -CN, -C(O)OR^7$ ó $-C(O)NH_2$ se hacen reaccionar con una base análoga a la A1 1.)

produciendo el reactivo de iluro (IIIb1) y (IIIb2)



10 en los que las variables tienen el mismo significado definido en A1 1.) anterior, con la excepción de que Y es $-CN$ o $-C(O)NH_2$ ó $-C(O)OR^7$.

2.) Los reactivos IIIb1 o IIIb2 pueden hacerse reaccionar entonces de forma análoga a A1 2.) anterior con el compuesto de carbonilo α,β -insaturado de fórmula IIb



15 en el que las variables, que incluyen su significado preferido, tienen el mismo significado que en A1 2.) anterior, con la excepción de que G es un grupo saliente.

20 Los grupos salientes adecuados G son $-OR^1, -NHR^1, -N(R^1)_2$, halógeno (F, Cl, Br, I) en los que R^1 tiene el mismo significado, que incluyen su significado preferido, tal como se especifica para la fórmula (II a) anterior, excepto H. Preferiblemente, R^1 , independientemente igual o diferente, es un alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclohexilo, i-butilo; un arilo C_{6-10} tal como fenilo, toluilo, bencilo.

Un compuesto IIb muy adecuado es $F_3C-C(O)-CH=CH-OEt$.

Esta reacción conduce, por lo general, a una mezcla de productos intermedios IV, como se ve a continuación.

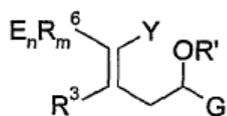
B2

25 El reactivo de Wittig o el Reactivo de Horner en los que $Y = -CN$ ó $-C(O)NH_2$ ó $-C(O)OR^7$, se hacen reaccionar de forma análoga a A1 2.) anterior con el compuesto de carbonilo α,β -insaturado de fórmula II b según se define en B1 2.) anterior.

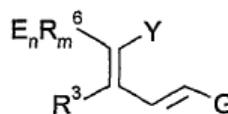
Esta reacción conduce, por lo general, a una mezcla de productos intermedios IVa, como se ve a continuación.

B3

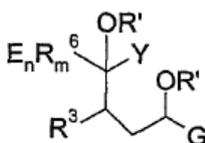
30 Las rutas de reacción B1 y B2 conducen, por lo general, a los siguientes intermedios IV o sus estereoisómeros relacionados:



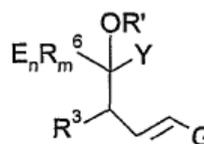
IV-1



IV-2



IV-3



IV-4

dependiendo de la naturaleza de la base.

Por lo general, como base se utilizan alcoholatos de un metal alcalino o alcalinotérreo.

- 5 Si se sigue la ruta de síntesis B1, E y las variables n, m y R^6 en la fórmula IV tendrán el significado: E = S, n = 1, m = 1 y R^6 tiene el significado especificado anteriormente y si se sigue la ruta de síntesis B2, $E_n R_m^6$ significará H y en cualquier caso la variable R^3 en la fórmula IV tiene el significado definido anteriormente y G tiene el significado definido en IIb e Y tiene el significado definido en III b anterior.

Para $E_n R_m^6 = -SR^6$ e Y = -CN, -C(O)NH₂ los compuestos se indicarán como IV-1a, IV-2a, IV-3a y IV-4a, y para $E_n R_m^6 = -H$ e Y = -CN, -C(O)NH₂ los compuestos se indicarán IV-1b, IV-2b, IV-3b y IV-4b.

- 10 Para $E_n R_m^6 = -SR^6$ e Y = -C(O)OR⁷ los compuestos se indicarán IV-1c, IV-2c, IV-3c y IV-4c.

Para $E_n R_m^6 = -H$ e Y = -C(O)NH₂ los compuestos se indicarán IV-1d, IV-2d, IV-3d y IV-4d.

Por lo general, los compuestos intermedios IV están presentes en una mezcla. A partir de esta mezcla de productos intermedios se pueden aislar, por ejemplo, por destilación o por cromatografía y pueden caracterizarse.

Sin embargo, no es necesario trabajar la mezcla de IV producida a partir de las rutas B1 y B2

- 15 B4

Un cierto grupo de esta mezcla descrita a continuación puede ser tratado mediante las siguientes tres maneras diferentes, que son generalmente conocidas, y que conducen a piridinas sustituidas como se describe a continuación:

B 4-1 La ciclación catalizada por un ácido Bronsted

- 20 Los compuestos y mezclas de fórmula IV-1 a IV-4 se pueden hacer reaccionar con ácidos Bronsted con o sin un disolvente orgánico. Se pueden utilizar temperaturas entre -30 °C y 150 °C. El ácido se puede utilizar entre cantidades catalíticas y en gran exceso.

B 4-2 La ciclación catalizada por Zeolita

- 25 Los compuestos y mezclas de fórmula IV-1 a IV-4 se pueden hacer reaccionar con alcoholes y en caso de Y = CN a altas temperaturas, normalmente entre 150 °C y 300 °C, en condiciones de ácido Lewis sobre la superficie de catalizadores de zeolita. La reacción puede llevarse a cabo como una reacción por lotes (por ejemplo, en un autoclave) o de una manera continua (por ejemplo, en un reactor de tipo tubular con el alcohol como gas portador y reactivo). La reacción puede producir isómeros de 2-alcoxipiridinas (formalmente producto de una reacción de Pinner), así como 2-hidroxipiridinas. En el caso de Y = C(O)OR¹ es necesario hacer la reacción en una atmósfera enriquecida con NH₃ para introducir el átomo de nitrógeno en el anillo de piridina.

- 30

B 4-3 La ciclación catalizada con una base, por ejemplo, amonio

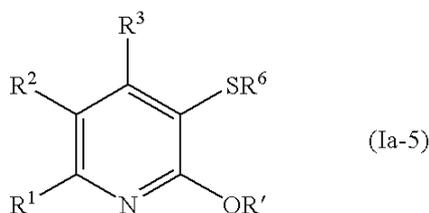
Los compuestos y mezclas de fórmula IV-1 a IV-4 se pueden hacer reaccionar con amoniaco o sales amónicas a alta temperatura entre 100 °C y 200 °C. Las reacciones pueden llevarse a cabo con o sin un disolvente inerte.

- 35 En todos los casos, los productos pueden ser aislados por tratamiento de extracción después de la hidrólisis con agua. Ellos se pueden purificar por cristalización o, en ciertos casos, por destilación.

B4-1 y B4-3 conducen normalmente a a) compuestos I a-1 y I a-2 si la mezcla que contiene IV-1a, IV-2a, IV-3a o IV-4a se utiliza como material de partida y b) compuestos I a-3 y I a-4 si la mezcla que contiene IV-1b, IV-2b, IV-3b o IV-4b se utiliza como material de partida.

B 4-2 conduce por lo general

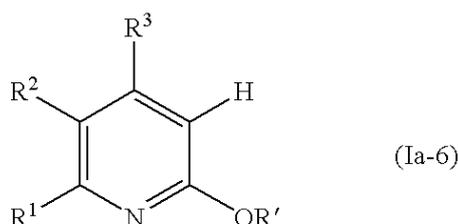
- 5 a) a compuestos Ia-5



en los que las variables tienen el significado definido anteriormente, preferiblemente $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = -CF_3$, $R^6 = Me$, $R' =$ metilo, etilo

Si la mezcla que contiene IV-1a, IV-2a, IV-3a o IV-4a se utiliza como material de partida y

- 10 b) a compuestos Ia-6



en los que las variables tienen el significado definido anteriormente, preferiblemente $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = -CF_3$, $R' =$ metilo, si la mezcla que contiene IV-1b, IV-2b, IV-3b o IV-4b se utiliza como material de partida y si el disolvente usado es $R'OH$ (R' tiene el significado definido anteriormente, preferiblemente metilo).

- 15 B4-3a es una variación de B4-3. Esta ciclación inducida por base puede llevarse a cabo en amoniaco, preferiblemente amoniaco líquido, como disolvente en las condiciones habituales.

B 4-3a conduce por lo general a los compuestos Ia-1 o Ia-2 si la mezcla que contiene IV 1-c,a, IV-2c,a, IV 3-c,a, IV-4c,a se utiliza como material de partida y B 4-3a conduce por lo general a los compuestos Ia-3 o Ia-4 si la mezcla que contiene IV-1b,d, IV-2b,d, IV-3b,d o IV-4b,d se utiliza como material de partida.

- 20 Un procedimiento adecuado para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención es el siguiente:

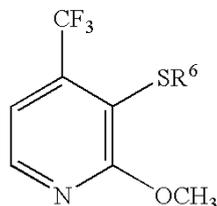
El reactivo de Wittig o el reactivo de Horner se sintetiza y, normalmente después de aislamiento y purificación, se hace reaccionar con el compuesto de carbonilo α,β -insaturado (véanse las rutas A2 o B2).

- 25 Por lo general, los compuestos orgánicos de fósforo de tipo III están aislados y después se hacen reaccionar adicionalmente con el compuesto de carbonilo α,β -insaturado. Dependiendo de la sustitución del compuesto de carbonilo α,β -insaturado, esto conduce directamente, al derivado de piridina (en el caso de compuesto de carbonilo α,β -insaturado con amino sustituido en posición 4) o a los intermedios de fórmula IV (en el caso del compuesto de carbonilo α,β -insaturado con grupo saliente sustituido en posición 4) cuyos intermedios pueden entonces ser ciclados.

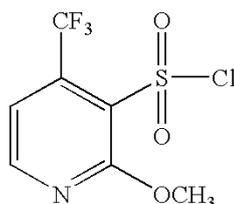
- 30 Esos intermedios preferiblemente pueden aislarse y ciclarse mediante las reacciones mencionadas anteriormente, o pueden ser ciclados sin aislamiento mediante las reacciones de ciclación antes mencionadas.

El procedimiento de la presente invención se puede utilizar en la síntesis de productos agroquímicos o de productos farmacéuticos, por ejemplo, productos agroquímicos como los descritos en los documentos WO 02/36595 A2 (DOW AgrSciences LLC) o US 5.571.775 (DOW Elanco) o Research Disclosure, julio de 2002, 1230-1231.

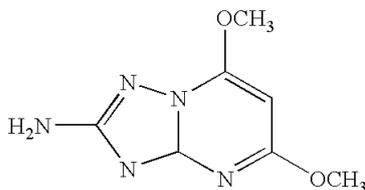
Por ejemplo, el compuesto



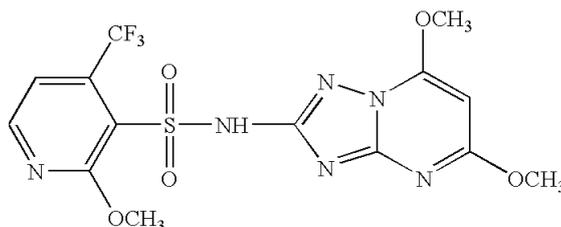
(R⁶ = metilo) se puede oxidar y clorar por métodos habituales que conducen a



- 5 que después se puede hacer reaccionar de una manera conocida con 2-amino-[1,2,4] triazolopirimidina o sus derivados, cuyos derivados son sustituidos en el anillo de seis miembros, preferiblemente sustituido en el anillo de seis miembros con alquilo C₁₋₂₀ (de cadena ramificada o lineal o cíclica); arilo C₆₋₂₀ cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀, ariloxi C₆₋₂₀, amino no sustituido o preferiblemente sustituido; F; Cl; Br; Y; alcoxi C₁₋₂₀; ariloxi C₆₋₂₀; muy preferiblemente sustituido con los grupos antes mencionados en las posiciones 5,7 en el anillo de seis miembros, por ejemplo,
- 10



lo cual produce, por lo general, el compuesto de sulfonamida correspondiente, por ejemplo



- 15 El procedimiento de la presente invención conduce regioselectivamente a valiosos derivados de piridina que se pueden usar como compuestos valiosos en la preparación de productos farmacéuticos, productos agroquímicos, en particular los herbicidas de tipo sulfonamida, u otros productos químicos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se llevaron a cabo en condiciones estándar de la química orgánica preparativa.

Ester etílico del ácido trifluorometil-dietoxipentenoico

- 20 (mezcla de isómeros)

En 200 ml de etanol seco se disolvieron 17,1 g (0,1 mol) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona. Se añadieron 22,8 g (0,1 mol) de éster trietílico del ácido fosfonoacético en 10 min a 10-13 °C, se dosificaron 9,5 g (0,133 mol) de etilato de sodio en 25 minutos a 0-2 °C. La mezcla se concentró bajo vacío (50-1 mbar) a 40-60°C. Se añadieron 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se extrajo dos veces cada una con 85 ml de agua. El disolvente se evaporó a

25 40-70 °C. (100-15 mbar).

Rendimiento: ca. 67% con respecto a la 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona

2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridina

5 A 150-155 °C durante más de 8 h se calentaron 103,5 g (0,35 mol) de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-dietoxipentenoico (mezcla de isómeros, cantidad basada en % de área por CG) y 51,3 g (0,665 mol) de acetato de amonio. Una mezcla de etanol, ácido acético y éster etílico del ácido acético (ca. 60 g) se separó por destilación a través de una pequeña columna (20 cm, rellena con anillos de 3 mm) durante este periodo de calentamiento. Lo que se recoge (79,8 g) se puede transferir directamente a la siguiente etapa (el rendimiento se ha determinado sólo después de la etapa de metoxilación final).

Rendimiento: 67,6% con respecto al éster etílico del ácido 3-trifluorometil-5-dietoxipentenoico

Ester dietílico de fosfonoacetitrilo (no según la invención)

10 A 150 °C a lo largo de un período de 2 h se calentaron 677,5 g (4,0 moles) de fosfito de trietilo. Se añadieron 152,4 g (2,0 mol) de cloroacetitrilo (cloroetano como gas de escape). La mezcla se mantuvo a 150 °C durante 2 horas más (hasta que el desprendimiento de gas había terminado). La mezcla se destiló a través de una pequeña columna Vigreux (10 cm). La última fracción con temperatura de ebullición de 110-139 °C a 1 mbar contenía el producto.

Rendimiento: 99% con respecto al cloroacetitrilo (basado en % de área por CG)

15 Ester dietílico de 2-metilto-fosfonoacetitrilo

20 A 500 ml de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 25,7 g (1,05 mol) de hidruro de sodio. Se dosificaron 88,9 g (0,5 mol) de éster dietílico de fosfonoacetitrilo en 30 min a 25-40 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min más. Se añadieron 94 g (1,0 mol) de disulfuro de dimetilo a 25 °C en 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se añadió a 400 ml de Cl (10%) en 15 min a 25 °C y se extrajo dos veces cada una con 250 ml de MTBE. El MTBE se evaporó bajo vacío (2 mbar, 50 °C).

Rendimiento: ca. 87%

5,5-dietoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo

25 A 20 ml de metanol seco se añadieron 5 g (0,13 mol) de metóxido de litio. Una mezcla de 17 g (0,101 mol) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona y 24,2 g (0,1 mol) de éster dietílico de 2-metilto-fosfonoacetitrilo en 200 ml de metanol se añadió a 20-35 °C. Para finalizar la reacción, la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a 50 °C bajo vacío. Se añadieron 180 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua y las fases se mezclaron. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo vacío.

Rendimiento: ca. 74% (mezcla de isómeros E/Z) en lo que respecta a la 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona.

30 2-hidroxi-3-tiometil-4-(trifluorometil)piridina

35 En una mezcla de 157,0 g de Etanol y 200,0 g de ácido sulfúrico al 10% se disolvieron 62,0 g (0,22 mol) de 5,5-dietoxi-2-metilsulfanil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 °C durante 5 horas. Después de finalizar la reacción, se eliminó el etanol bajo vacío (120-20 mbar) a 40 °C. Durante la destilación, el producto precipitó en forma de cristales de color amarillo claro. El producto en bruto se lavó con 9,0 g de acetato de etilo. A partir del líquido madre de lavado se podía aislar por cristalización el producto adicional.

Rendimiento: 35,4 g que corresponde al 77%

2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridina

40 En 50 ml de metanol se disolvieron 5 g (0,036 mol) de 4-amino-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona. A la mezcla se dosificaron durante 10 minutos 8 g (0,036 mol) de fosfonoacetato de trietilo en 10 ml de metanol así como 7,7 g de una solución de metóxido de sodio al 30% en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, después de eliminar el disolvente bajo vacío, el producto bruto se aisló después de hidrólisis con agua y de extracción a pH 4.

Rendimiento: 1,5 g, 25%

2-hidroxi-4-(trifluorometil)-piridina

45 En 40 g de THF se disolvieron 5 g (0,036 mol) de éster etílico del ácido trifluorometil-dietoxipentenoico (mezcla de isómeros). La solución se dosificó durante 150 minutos en un reactor tubular en caliente a 250 °C, que estaba relleno con un catalizador de zeolita dopado con boro. Como gas portador se bombeó una mezcla de 100 l/h de N₂ y como reactivo 50 l/h de NH₃ a través del reactor. El gas de salida fue refrigerado y enfriado bruscamente en THF produciendo una mezcla de 90% del producto deseado, así como 5% de 2-etoxi-4-(trifluorometil)piridina.

2-etoxi-4-(trifluorometil)-piridina

5 En 80 g de etanol se disolvieron 5 g (0,036 mol) de éster etílico del ácido trifluorometil-dietoxipentenoico (mezcla de isómeros). La solución se dosificó durante 150 minutos en un reactor tubular en caliente a 250 °C, que estaba relleno con un catalizador de zeolita dopado con boro. Como gas portador se bombeó una mezcla de 100 l/h de N₂ y como reactivo 100 l/h de NH₃ a través del reactor. El gas de salida fue refrigerado y enfriado bruscamente en THF produciendo una mezcla que contiene 70% de 2-etoxi-4-(trifluorometil)piridina.

2-hidroxi-4-(trifluorometil)-piridina (no según la invención)

10 En un autoclave se colocaron 21,4 g (0,075 mol) de éster etílico del ácido trifluorometil-dietoxipentenoico (mezcla de isómeros) y 2 g de un catalizador de zeolita dopado con boro y se sometieron a presión 12,75 g de amoníaco (0,75 mol). La mezcla se agitó a 230 °C durante 30 minutos y, después de enfriar, el residuo contenía un 74% del producto deseado.

2-hidroxi-4-(trifluorometil)-piridina

15 En un autoclave se colocaron 21,4 g (0,075 mol) de éster etílico del ácido trifluorometil-dietoxipentenoico (mezcla de isómeros) y 2 g de un catalizador de zeolita dopado con boro y se dosificaron 6,4 g de amoníaco líquido (0,38 mol). La mezcla se agitó a 230 °C durante 30 minutos y después de enfriar el residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó y, después de la destilación del disolvente, se aislaron 9,5 g (99% por CG) del producto bruto.

Rendimiento: 74%

2-hidroxi-3-tiometil-4-(trifluorometil)-piridina

20 A 230 °C, durante 60 minutos, se agitaron 5 g (0,018 mol) de 5,5-dietoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo (mezcla de isómeros), 2 g de un catalizador de zeolita dopado con boro y 21 g de metanol, y después de enfriar el residuo contenía 39% del producto deseado, 17% de 2-metoxi-3-tiometil-4-(trifluorometil)piridina y 2% de 2-amino-3-tiometilo-4-(trifluorometil)piridina.

2-hidroxi-3-tiometil-4-(trifluorometil)-piridina

25 En un matraz, durante 12 horas a 150 °C, se agitaron 5 g (0,018 mol) de 5,5-dietoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo (mezcla de isómeros) y 2,7 g de acetato de amonio. Después de enfriar, el residuo contenía 20% del producto deseado, y 37% de 2-amino-3-tiometil-4-(trifluorometil)-piridina.

5,5-dietoxi-2-tiometilo-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo

30 A una solución de 30 g (0,13 mol) de éster dietílico de 2-metilfosfonoacetónitrilo y 22,6 g (0,13 mol) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona en 100 ml de etanol seco se dosificaron 59,9 g de una solución de etóxido de sodio al 20% en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C. Después de enfriar, el disolvente se eliminó bajo vacío. Se añadieron 100 ml de tolueno y 150 ml de agua y las fases se mezclaron. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces cada una con 100 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo vacío.

Rendimiento: ca. 40%

5,5-dietoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo

40 A una solución de 50 g (0,22 mol) de éster dietílico de 2-metilfosfonoacetónitrilo y 37,7 g (0,22 moles) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona en 100 g de etanol seco se dosificaron 98,6 g de una solución de etóxido de sodio al 20% en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a reflujo. Después de enfriar, el disolvente se eliminó bajo vacío. Se añadieron 200 ml de tolueno y 100 ml de agua y las fases se mezclaron. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces cada una con 100 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo vacío.

Rendimiento: ca. 52%

5,5-dietoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo

45 A una solución de 9 g (0,04 mol) de éster dietílico de 2-metilfosfonoacetónitrilo y 12 g (0,071 mol) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona en 100 ml de etanol seco se dosificó una solución de 1,8 g (0,075 moles) de hidróxido de litio en 50 ml de etanol en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a reflujo. Después de enfriar, el disolvente se eliminó bajo vacío. Se añadieron 100 ml de tolueno y 50 ml de agua y se mezclaron las fases. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces cada una con 100 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron bajo vacío.

50 Rendimiento: ca. 70%

5,5-dietoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo

5 A una solución de 2,8 g (0,054 mol) de una solución de etóxido de litio 1 M en etanol se dosificó a 50 °C una solución de 10 g (0,045 mol) de éster dietílico de 2-metiltiofosfonoacetonitrilo y 7,5 g (0,13 moles) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona en 100 ml de etanol seco. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con 100 g de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró bajo vacío.

Rendimiento: ca. 79%

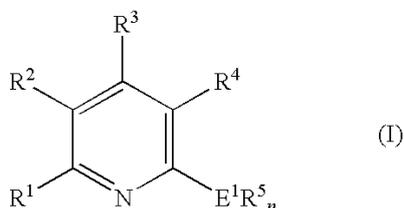
5,5-dimetoxi-2-tiometil-3-trifluorometil-pent-2-eno-nitrilo

10 A una mezcla de 5 g (0,63 moles) de hidruro de litio en 100 ml de THF seco se dosificó una solución de 95 g (0,43 mol) de éster dietílico de 2-metiltiofosfonoacetonitrilo y 72 g (0,43 mol) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona en 800 ml de metanol seco. Durante la adición, la temperatura se elevó a 40 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales a 25 °C. El disolvente se separó bajo vacío. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó tres veces con 100 g de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró bajo vacío.

15 Rendimiento: ca. 85%

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de piridina sustituidos de fórmula (I)



en donde

5 R¹ y R² independientemente iguales o diferentes son H, alquilo C₁₋₂₀ (de cadena lineal o ramificada o cíclica) o arilo C₆₋₂₀, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀ o ariloxi C₆₋₂₀, amino; F, Cl, Br, I;

R³ = -CN, NO₂, alquilo C₁₋₂₀ (de cadena lineal o ramificada, o cíclica); arilo C₆₋₂₀, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀ o ariloxi C₆₋₂₀, amino, F, Cl, Br, I;

10 R⁴ = E_nR⁶_m en el que

si n = m = 1, entonces E = S, y R⁶ = alquilo C₁₋₂₀ (de cadena lineal o ramificada o cíclica); arilo C₆₋₂₀, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀ o ariloxi C₆₋₂₀, amino, F, Cl, Br, I;

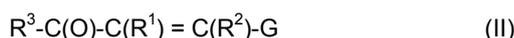
15 si n = 0 y m = 1 entonces R⁶ = H, alquilo C₁₋₂₀ (de cadena ramificada o lineal o cíclica); arilo C₆₋₂₀, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀ o ariloxi C₆₋₂₀, amino, F, Cl, Br, I;

E¹ = O, N

R⁵ = H

n = 1 para E¹ = O y 2 para E¹ = N

20 que comprende la reacción de un compuesto de carbonilo α,β-insaturado de fórmula (II)

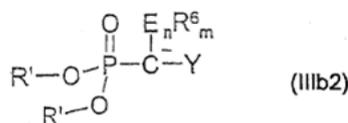


en donde

R¹, R² y R³ tienen el significado anteriormente definido;

G = -NH₂ o un grupo saliente

25 con un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons de fórmula (IIIb2)



en donde

R' = independientemente los mismos o diferentes significa alquilo C₁₋₂₀, de cadena ramificada o lineal o cíclica, o arilo C₆₋₂₀;

30 E_nR⁶_m = en el que

Si n = m = 1, entonces E = S, y R⁶ = alquilo C₁₋₂₀ (de cadena lineal o ramificada o cíclica); arilo C₆₋₂₀, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀ o ariloxi C₆₋₂₀, amino, F, Cl, Br, I;

35 Si n = 0 y m = 1 entonces R⁶ = H, alquilo C₁₋₂₀ (cadena ramificada o lineal o cíclica); arilo C₆₋₂₀, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₂₀ o ariloxi C₆₋₂₀,

amino, F, Cl, Br, I;

Y = -CN; -C(O)NH₂; -C(O)OR⁷ con R⁷ = como se ha definido para el R¹ anterior, excepto H

en presencia de una base y si

5 i) Y = -CN ó -C(O)NH₂; G = un grupo saliente y la base es un alcoholato, posteriormente catalizado por ácido, con ciclación catalizada por zeolitas o catalizadas por base;

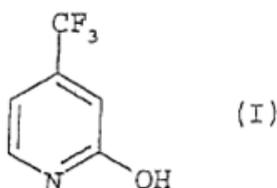
ii) Y = -C(O)OR⁷, G = un grupo saliente y la base es un alcoholato, con ciclación básica posterior en presencia de amoníaco.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde R¹ = R² = H y R³ = un grupo aceptor de electrones.

10 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, en donde R¹ = R² = H y R³ representa un grupo alquilo C₁₋₆, parcial o totalmente fluorado.

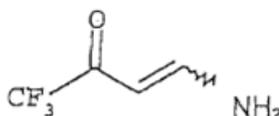
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ = -CF₃.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de 4-trifluorometil-2-piridinol

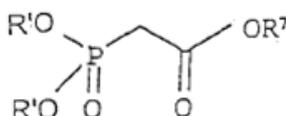


que comprende:

15 poner en contacto un 4-amino-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona de fórmula



con un fosfonoacetato de trialquilo de fórmula:

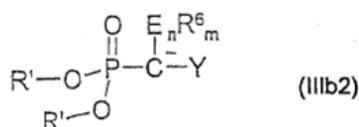


en el que R' es como se ha definido previamente, y

20 R⁷ representa alquilo C₁₋₂₀

en presencia de una base.

6. Compuesto de fósforo de fórmula (IIIb2)



en el que

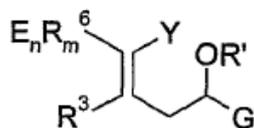
25 R' = igual o diferente e independientemente significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, fenilo, toliilo o bencilo

E_nR_m⁶ = en el que

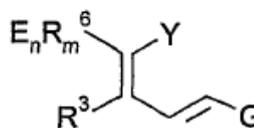
$n=m=1$, $E = S$ y $R^6 =$ metilo, etilo, propilo, i-propilo, bencilo o fenilo;

$Y = -CN$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)OR^7$ con $R^7 =$ metilo.

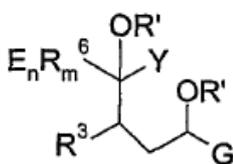
7. Compuestos de fórmula IV-1 a IV-4



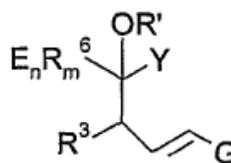
IV-1



IV-2



IV-3



IV-4

5 en los que las variables tienen los siguientes significados:

$E_nR_m^6 =$ en el que

Si $n=m=1$, entonces $E = S$ y $R^6 =$ metilo, etilo, propilo, i-propilo, bencilo o fenilo;

Si $n = 0$ y $m = 1$ entonces $R^6 = H$, metilo, etilo, propilo, i-propilo, bencilo o fenilo;

$Y = -CN$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)OR^7$ con $R^7 =$ metilo.

10 $R' =$ igual o diferente e independientemente significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, fenilo, tolilo o bencilo

$R^3 =$ trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, heptafluoroisopropilo o pentafluorofenilo

$G = -NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, $-OR^1$, F, Cl, Br o I, en donde R^1 es igual o diferente e independientemente significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclohexilo, fenilo, tolilo o bencilo.

8. Compuestos según las reivindicaciones 6 ó 7 como intermedios en la síntesis de derivados de piridina.

15