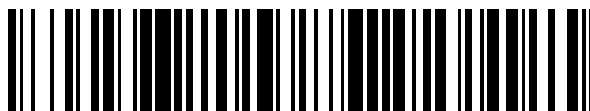


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 105**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/803** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/EP2014/065366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15007837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14739475 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2997014**

54 Título: **Método para la preparación de derivados de ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico a partir de ácido trifluoroacetilacético**

30 Prioridad:

**19.07.2013 EP 13177234**  
**19.07.2013 US 201361856262 P**  
**04.12.2013 EP 13195611**  
**18.12.2013 EP 13198150**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.01.2017**

73 Titular/es:

**LONZA LTD (100.0%)**  
**Lonzastrasse**  
**3930 Visp, CH**

72 Inventor/es:

**ZARAGOZA DOERWALD, FLORENCIO;**  
**BERSIER, MICHAEL y**  
**TAESCHLER, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 598 105 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).

## DESCRIPCION

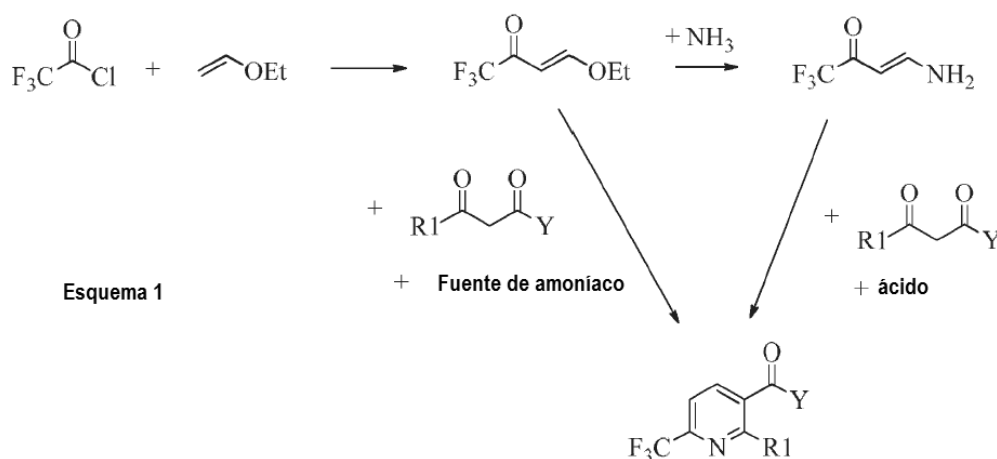
Método para la preparación de derivados de ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico a partir de ácido trifluoroacetilacético

5 La invención describe un método para la preparación de derivados del ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico a partir del ácido trifluoroacetilacético y ortoésteres.

## Antecedentes de la invención.

10 Las 2-trifluorometilpiridinas y los derivados del ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico son compuestos intermedios para la preparación de compuestos biológicamente activos. Por ejemplo, el documento WO 00/39094 A1 describe la trifluorometilpiridina como herbicida, el documento WO 2006/059103 A2 describe trifluorometilpiridinas como compuestos intermedios en la producción de productos farmacéuticos, químicos y agroquímicos, el documento WO 2008/013414 A1 describe trifluorometilpiridinas como antagonistas del receptor vaniloide y el documento WO 2012/061926 A1 describe trifluorometilpiridinas como bloqueantes de los canales de calcio.

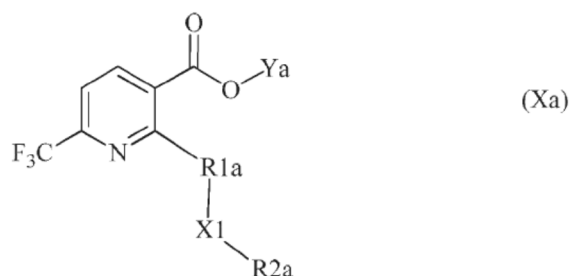
15 La ruta común para la preparación de derivados de ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico fue publicada por primera vez por Okada et al., Heterocycles 1997, 46, 129 - 132, y sólo ha sido ligeramente modificada por otros autores. Las estrategias de síntesis comunes se resumen en el Esquema 1:



20 Esta ruta tiene inconvenientes para la producción a gran escala de derivados de ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico, porque el etilviniléter es altamente inflamable y por ello es difícil de manejar, y porque el enoléter trifluoroacetilado y los compuestos intermedios de enamina trifluoroacetilada son inestables y no se pueden almacenar durante un tiempo prolongado. Además, la mayoría de los éteres de vinilo son mutagénicos.

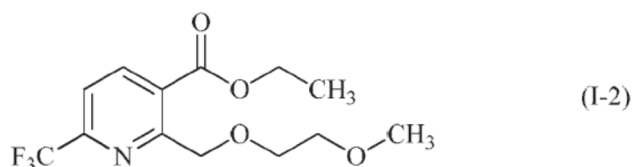
25 Volochnyuk et al., Synthesis 2003, 10, 1531 - 1540, describen un método para la preparación de piridinas sustituidas en la posición 4 con un resto trifluorometilo. Las piridinas son parte de un heterociclo bicíclico. El método comienza con aminopirazol, que se hace reaccionar con trifluoroacetilcetonas o con el éster etílico del ácido trifluoroacetilacético. El método es especialmente no adecuado para preparar los derivados de ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico deseados de la presente invención, ya que la posición 6 en Volochnyuk es el átomo C endocíclico que conecta la parte de pirazol con la parte de piridina del heterociclo bicíclico de Volochnyuk. La descripción no menciona en absoluto el uso de ácido trifluoroacetilacético.

El documento WO 2004/078729 A1 describe la preparación del compuesto de fórmula (Xa) a partir, entre otros, de 4-alcoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onas, que se preparan a partir de viniléteres



30

y describe en la página 18 en el ejemplo P2 el uso de 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona para la preparación del compuesto de fórmula (1-2).



5 El compuesto de fórmula (Xa) y el compuesto de fórmula (1-2) son productos intermedios para la preparación de herbicidas.

F. Swarts, Bulletin de la Classe des Sciences, Academie Royale de Belgique, 1926, 12, 721 - 725 describe la preparación de un determinado sustrato utilizado en la presente invención.

Existía la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de derivados de ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico. Esta necesidad fue satisfecha por el método de la presente invención como se indica más adelante.

10 R. W. Leiby, J. Org. Chem. 1985, 50, 2926 - 2929, describen la reacción de antranilatos con ortoésteres, por consiguiente se esperaba que las enaminas, que son estructuralmente comparables a los antranilatos, reaccionasen también con ortoésteres, y que después ya no estarían disponibles para una reacción con ácido trifluoroacetilacético para dar trifluorometilpiridina. Inesperadamente, en una mezcla que contiene ortoésteres, enaminas y ácido trifluoroacetilacético se observó la formación de trifluorometilpiridina.

15 En comparación con la técnica anterior, el método de la presente invención ofrece varias ventajas: Es importante señalar que no se requieren vinil éteres, compuestos intermedios de enol éter trifluoroacetilado o compuestos intermedios de enamina trifluoroacetilada, por ejemplo como se utiliza en la formación de una 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona, denominado 1-etoxi-3-oxo-4-trifluorobuteno, en el documento WO 2004/078729 A1, que es la sustancia (3) en el ejemplo P2 del documento WO 2004/078729 A1, que se prepara, por ejemplo, de acuerdo con Moriguchi, J. Org. Chem., 1995, 60, 3523 - 3528 a partir de vinil-éter, como se cita en el documento WO  
20 2004/078729 A1 en la página 16 líneas 8 - 9. Además, el método de la presente invención reduce el número de etapas de síntesis en comparación con los procedimientos conocidos, lo que reduce los costes globales.

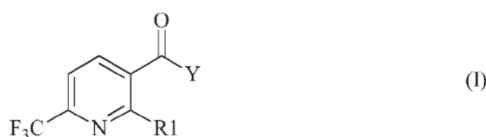
En el texto que sigue, si no se indica otra cosa, se utilizan los siguientes significados:

- 25 • presión ambiente: normalmente 1 bar, dependiendo de las condiciones climatológicas;
- alquilo: significa un alquilo lineal o ramificado, los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares;
- 30 • alquilo cíclico o cicloalquilo: incluyen restos cicloalifáticos, bicicloalifáticos y tricicloalifáticos; los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo;
- alcoxi: significa alquil-O, es decir, el radical obtenido eliminando el hidrógeno unido al oxígeno de un alcohol alifático;
- 35 • (alcoxi)alcoxi: se refiere a grupos alcoxi, en los que el grupo alquilo está sustituido con un grupo alcoxi adicional; los ejemplos de alcoxi (alcoxi) incluyen metoximetoxi con la fórmula MeO-CH<sub>2</sub>-O-, 2-(metoxi) etoxi con la fórmula MeO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- y 2-(ciclopropilmetoxi) etoxi con la fórmula (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;
- 40 • Ac: acetilo
- tBu: butilo terciario;
- cloruro de ácido cianúrico: 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina
- 45 • DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno;
- DABCO: 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano;
- DMF: N,N-dimetilformamida;
- 50 • DMA: N,N-dimetilacetamida;
- DMSO: dimetilsulfóxido;

- dppf: 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno
- halógeno: significa F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br;
- hemiacetal: se refiere al aducto o producto de adición de un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, con una cetona o con un aldehído; un hemiacetal puede también resultar de la adición de agua a un enol éter; por ejemplo, el hemiacetal de metanol con trifluoroacetona es  $F_3C-C(OH)(OCH_3)-CH_3$ ;
- hexanos: mezcla de hexanos isómeros;
- hidrato: se refiere al producto de adición de agua con una cetona o con un aldehído, por ejemplo, el hidrato de la trifluoroacetona es  $F_3C-C(OH)_2-CH_3$ ;
- LDA: litio diisopropilamida;
- NMP: N-metil-2-pirrolidona;
- ácido sulfámico:  $HO-SO_2-NH_2$ ;
- THF: tetrahidrofurano;
- trifluoroacetona: 1,1,1-trifluoropropan-2-ona;
- xileno: 1, 2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno, 1, 4-dimetilbenceno o una mezcla de los mismos.

**Sumario de la invención.**

Es objeto de la invención un método para la preparación del compuesto de fórmula (I)

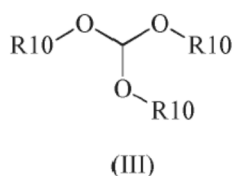
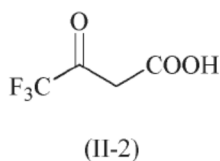
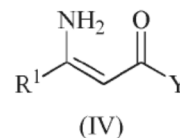
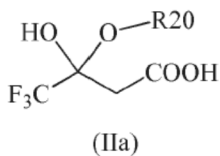
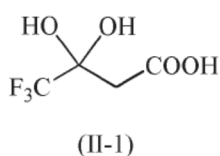


el método comprende una etapa (Etapa S1);

la etapa (Etapa S1) comprende una reacción (ReacS1);

la reacción (ReacS1) es una reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV);

el compuesto de la fórmula (II) se elige entre el grupo que consiste en un compuesto de fórmula (II-1), un compuesto de fórmula (II-2), un compuesto de fórmula (IIa), y mezclas de los mismos;



R1 se elige entre el grupo consistente en alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, bencilo, fenilo y naftilo;

5 el alquilo C<sub>1-10</sub> de R1 es no sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-C (O) alquilo C<sub>1-5</sub>, O-alquilo C<sub>1-10</sub>, S-alquilo C<sub>1-10</sub>, S(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>, S(O<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-10</sub>, O- alquilenos C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y 1,2,4-triazolilo;

los grupos bencilo, fenilo y naftilo de R1 son independientemente entre ellos no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre el grupo que consiste de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, NO<sub>2</sub> y CN;

Y se elige entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, O- alquilenos C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>) R<sub>5</sub>;

10 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son idénticos o diferentes e independientemente entre sí alquilo C<sub>1-6</sub>, o representan juntos una cadena de tetrametileno o pentametileno;

R10 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y fenilo,

15 dicho fenilo es no sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes independientemente entre ellos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo;

R20 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, O(CO) CH<sub>3</sub>, O(CO) CF<sub>3</sub>, y OSO<sub>3</sub>H.

#### Descripción detallada de la invención.

20 El compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (IV) están presentes simultáneamente en la etapa (EtapaS1) y en la reacción (ReacS1), y por tanto, la reacción (ReacS1) se lleva a cabo preferiblemente en un solo recipiente, es decir, la reacción (ReacS1) es una reacción en recipiente único.

Preferiblemente, R1 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CH = CH<sub>2</sub>, bencilo y fenilo;

25 dicho alquilo C<sub>1-5</sub> de R1 es no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-C(O) -CH<sub>3</sub>, O- alquilo C<sub>1-5</sub>, S- alquilo C<sub>1-5</sub>, S(O) alquilo C<sub>1-5</sub>, O- alquilenos C<sub>1-4</sub>-O- alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y 1,2,4-triazolilo;

dicho bencilo y dicho fenilo de R1 son independientemente entre ellos o no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN;

30 más preferiblemente, R1 se elige entre el grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, clorometilo, bromometilo, C(O)-O-CH<sub>3</sub>, C(O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C(O) -CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-S(O<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- CH<sub>3</sub>, CH = CH<sub>2</sub> y fenilo,

incluso más preferiblemente, R1 se elige entre el grupo que consiste en metilo, etilo, clorometilo, bromometilo, CH<sub>2</sub>-O-C(O) -CH<sub>3</sub>, y CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>; especialmente, R1 se elige entre el grupo que consiste en metilo, clorometilo, y CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.

35 Preferiblemente, Y se elige entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, NHR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>) R<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son idénticos o diferentes e independientemente entre sí alquilo C<sub>1-6</sub>, o representan juntos una cadena de tetrametileno o pentametileno;

más preferiblemente, Y se elige entre el grupo que consiste en metoxi y etoxi.

Preferiblemente, R10 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y fenilo,

40 siendo dicho fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes independientemente entre ellos, elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, y alquilo C<sub>1-6</sub>;

más preferiblemente, R10 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y fenilo,

siendo dicho fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes independientemente entre ellos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

45 incluso más preferiblemente, R10 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;

especialmente, R10 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>;

más especialmente, R10 es metilo o etilo.

- Preferiblemente, R20 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, O(CO) CH<sub>3</sub>, O(CO) CF<sub>3</sub>, y OSO<sub>3</sub>H;  
 más preferiblemente R20 se elige entre el grupo que consiste en metilo, etilo, O(CO) CH<sub>3</sub>, O(CO) CF<sub>3</sub>, y OSO<sub>3</sub>H;  
 incluso más preferiblemente R20 es metilo o etilo.
- 5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se elige entre el grupo que consiste en el compuesto de fórmula (II-1), el compuesto de fórmula (II-2), y mezclas de los mismos.
- Preferiblemente, la relación molar [compuesto de fórmula (II): compuesto de fórmula (III)] es de [1 : 0,9] a [1 : 100], más preferiblemente de [1 : 0,9] a [1 : 10], incluso más preferiblemente de [1 : 0,9] a [1 : 5], especialmente de [1 : 0,9] a [1 : 2,5].
- 10 Preferiblemente, la relación molar [compuesto de fórmula (II): compuesto de fórmula (IV)] es de [20 : 1] a [1 : 20], más preferiblemente de [10 : 1] a [1 : 10], incluso más preferiblemente de [10 : 1] a [1 : 5], especialmente de [10 : 1] a [1 : 3].
- La reacción (ReacS1) se puede llevar a cabo en un disolvente;
- 15 preferiblemente, el disolvente es un disolvente (SolvS1) y el disolvente (SolvS1) se elige preferiblemente en el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, propionitrilo, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, THF, 2-metil -THF, 3-metil-THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, benceno, clorobenceno, nitrobenzoceno, y mezclas de los mismos;
- más preferiblemente, el disolvente (SolvS1) se elige entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, acetonitrilo, propionitrilo, DMF, DMA, sulfolano, THF, 2-metil-THF, 3-metil-THF, dioxano, 1, 2-dimetoxietano, tolueno, benceno, clorobenceno, y mezclas de los mismos;
- 20 incluso más preferiblemente, el disolvente (SolvS1) se elige entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, acetonitrilo, DMF, DMA, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, clorobenceno, y mezclas de los mismos.
- Preferiblemente, el peso de disolvente (SolvS1) es de 0,1 a 100 veces, más preferiblemente de 1 a 50 veces, incluso más preferiblemente de 1 a 25 veces, el peso de compuesto de fórmula (II).
- 25 La reacción (ReacS1) puede realizarse en presencia de un ácido,
- preferiblemente el ácido es un compuesto (AddS1);
- el compuesto (AddS1) se elige entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, anhídrido de ácido acético, cloruro de acetilo, ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico, y mezclas de los mismos;
- 30 preferiblemente, el compuesto (AddS1) se elige entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, anhídrido de ácido acético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, y mezclas de los mismos;
- más preferiblemente, el compuesto (AddS1) se elige entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, anhídrido de ácido acético, ácido metanosulfónico, y mezclas de los mismos;
- 35 incluso más preferiblemente, el compuesto (AddS1) se elige entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, y mezclas de los mismos.
- Preferiblemente, la relación molar [compuesto de fórmula (II): compuesto (AddS1)] es de [1 : 0,001] a [1 : 100], más preferiblemente de [1 : 0,01] a [1 : 10], incluso más preferiblemente de [1 : 0,05] a [1 : 5], especialmente de [1 : 0,05] a [1 : 2], más especialmente de [1 : 0,05] a [1 : 1], incluso más especialmente de [1 : 0,05] a [1 : 0,5].
- 40 Preferiblemente, la temperatura de la reacción (ReacS1) es de -50 a 250 °C, más preferiblemente de -20 a 180 °C, incluso más preferiblemente de 0 a 150 °C, especialmente de 10 a 150 °C, más especialmente de 50 a 120 °C.
- Preferiblemente, la reacción (ReacS1) se realiza a una presión de la presión ambiente a 20 bar, más preferiblemente de la presión ambiente a 15 bar, incluso más preferiblemente de la presión ambiente a 10 bar.
- 45 Preferiblemente, el tiempo de reacción de la reacción (ReacS1) es de 30 min a 96 h, más preferiblemente de 45 min a 48 h, incluso más preferiblemente de 45 min a 36 h, especialmente de 45 min a 24 h, más especialmente de 1 h a 24 h.
- Después de la reacción (ReacS1), el compuesto de fórmula (I) puede ser aislado por cualquier método convencional.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se aísla después de la reacción (ReacS1) mediante hidrólisis y acidificación de la mezcla de reacción resultante de la reacción (ReacS1).

La hidrólisis y la acidificación se realizan preferiblemente mediante la adición de un compuesto (InAcS1), el compuesto (InAcS1) es un ácido inorgánico acuoso, preferiblemente el compuesto (InAcS1) se elige entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico acuoso y ácido sulfúrico acuoso.

Después de la hidrólisis y la acidificación, cualquier posible disolvente (SolvS1) se elimina preferiblemente por destilación; el compuesto de fórmula (I) se extrae preferiblemente por extracción con un disolvente (SolvExtrS1), el disolvente (SolvExtrS1) se elige preferiblemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, tolueno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo y mezclas de los mismos; la extracción es seguida preferentemente por la eliminación del disolvente (SolvExtrS1) mediante destilación.

También es posible la purificación del compuesto de fórmula (I) por saponificación mediante el tratamiento de la mezcla de reacción resultante de la reacción (ReacS1) o mediante el tratamiento del producto bruto de fórmula (I) con una solución acuosa o metanólica de NaOH o KOH, seguido por la acidificación y extracción con disolvente (SolvExtrS 1), seguido preferentemente de la eliminación del disolvente (SolvExtrS 1) por destilación, para producir el compuesto de fórmula (I) con Y = OH.

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos y pueden prepararse por métodos conocidos o análogos a ellos.

Por ejemplo el compuesto de fórmula (II-2) se puede preparar por saponificación de trifluoroacetoacetato de etilo como enseña F. Swarts, Bulletin de la Classe des Sciences, Academie Royale de Belgique, 1926, 12, 721- 725.

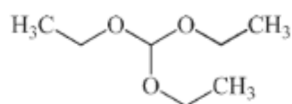
El compuesto de fórmula (III) es disponible comercialmente o se puede preparar por métodos conocidos o análogos a los mismos.

Los compuestos de fórmula (IV) son compuestos conocidos y se pueden preparar por métodos conocidos o análogos a los mismos, por ejemplo como se describe en el documento WO 2004/078729 A1.

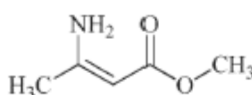
### Ejemplos

#### 25 Ejemplo 1: Reacción (ReacS1).

Una mezcla del compuesto de fórmula (II-2) (0,10 g, 0,64 mmol), DMF (0,5 ml), el compuesto de fórmula (IV-1) (74 mg, 0,64 mmol), el compuesto de fórmula (III-1) ( 0,16 ml, 0,96 mmol),

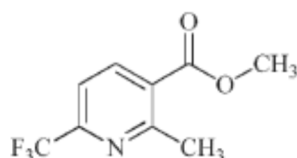


(III-1)



(IV-1)

y ácido sulfúrico (0,007 ml, 0,13 mmol) se agitó a 80 °C durante 3 h. Una muestra de la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (3 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 2 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 ml). Después de concentrar el extracto a presión reducida, el análisis por <sup>1</sup>H RMN indicó el compuesto de fórmula (I-1).



(I-1)

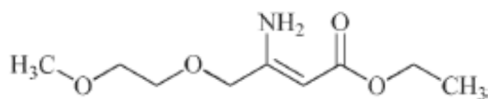
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): delta 2,78 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H).

#### Ejemplo 2: Reacción (ReacS1)

Una mezcla del compuesto de fórmula (II-2) (0,12 g, 0,77 mmol), tolueno (0,5 ml), el compuesto de fórmula (IV-1) (113 mg, 0,98 mmol), el compuesto de fórmula (III-1) 0,16 ml, 0,96 mmol) y ácido trifluoroacético (0,01 ml, 0,13 mmol) se agitó a 80 °C durante 17 h. Una muestra de la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (3 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 2 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 ml). Después de concentrar el extracto bajo presión reducida, el análisis por <sup>1</sup>H RMN indicó el compuesto de fórmula (I-1); los datos de <sup>1</sup>H RMN fueron como se muestra en el ejemplo 1.

**Ejemplo 3: Reacción (ReacS1)**

Una mezcla del compuesto de fórmula (II-2) (0,169 g, 1,08 mmol), tolueno (0,52 ml), el compuesto de fórmula (IV-2) (0,26 mmol, preparado de forma análoga a la del ejemplo P2 del documento WO 2004/078729 A1, en donde la mezcla de reacción que se obtiene después de enfriar y que contiene éster etílico del ácido 3-amino-4-metoxietoxi-but-2-enoico, que es el compuesto de fórmula (IV-2), se toma y se concentra a presión reducida, el residuo así obtenido se utilizó en el ejemplo presente, el contenido de compuesto de fórmula (IV-2) en este residuo se determina mediante  $^1\text{H-NMR}$  frente a un patrón),



(IV-2)

el compuesto de fórmula (III-1) (0,40 ml, 2,4 mmol) y ácido trifluoroacético (0,01 ml, 0,13 mmol), se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 10 ml), se extrajo con acetato de etilo (1 vez con 5 ml, 2 veces con 2,5 ml), los extractos reunidos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida, para dar el compuesto de fórmula (1-2) en forma de un aceite (114 mg).

La cuantificación mediante  $^1\text{H RMN}$  con un patrón interno (4-nitrobenzaldehído) indicó que el rendimiento con respecto al compuesto de fórmula (IV) era 54%.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): delta 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,43 (q, J = 7 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H).



REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación del compuesto de fórmula (I)

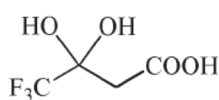


el método comprende una etapa (Etapa S1);

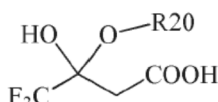
5 la etapa (Etapa S1) comprende una reacción (ReacS1);

la reacción (ReacS1) es una reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV);

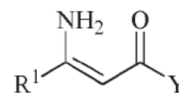
el compuesto de la fórmula (II) se elige entre el grupo que consiste en un compuesto de fórmula (II-1), un compuesto de fórmula (II-2), un compuesto de fórmula (IIa), y mezclas de los mismos;



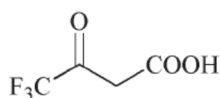
(II-1)



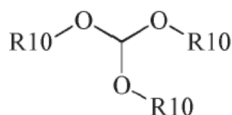
(IIa)



(IV)



(II-2)



(III)

10

R1 se elige entre el grupo consistente en alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, bencilo, fenilo y naftilo;

15

el alquilo C<sub>1-10</sub> de R1 es no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-C (O) alquilo C<sub>1-5</sub>, O-alquilo C<sub>1-10</sub>, S-alquilo C<sub>1-10</sub>, S(O)-alquilo C<sub>1-10</sub>, S(O<sub>2</sub>)-alquilo C<sub>1-10</sub>, O- alquileno C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y 1,2,4-triazolilo;

los grupos bencilo, fenilo y naftilo de R1 son independientemente entre ellos no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, NO<sub>2</sub> y CN;

Y se elige entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, O- alquileno C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>) R<sub>5</sub>;

20

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son idénticos o diferentes e independientemente entre sí alquilo C<sub>1-6</sub>, o representan juntos una cadena de tetrametileno o pentametileno;

R<sub>10</sub> se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y fenilo,

25

dicho fenilo es no sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes independientemente entre ellos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y fenilo;

R<sub>20</sub> se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, O(CO) CH<sub>3</sub>, O(CO) CF<sub>3</sub>, y OSO<sub>3</sub>H.

2. Método según la reivindicación 1ª, en donde

la reacción (ReacS1) se hace en un solo recipiente.

3. Método según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en donde

R1 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CH = CH<sub>2</sub>, bencilo y fenilo;

5 dicho alquilo C<sub>1-5</sub> de R1 es no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-C(O)-CH<sub>3</sub>, O- alquilo C<sub>1-5</sub>, S- alquilo C<sub>1-5</sub>, S(O) alquilo C<sub>1-5</sub>, S(O<sub>2</sub>) - alquilo C<sub>1-5</sub>, O- alquileno C<sub>1-4</sub>-O- alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y 1,2,4-triazolilo;

dicho bencilo y dicho fenilo de R1 son independientemente entre ellos no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN.

4. Método según una o más de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en donde

10 Y se elige entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, NHR<sub>4</sub> y N(R<sub>4</sub>) R<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son idénticos o diferentes e independientemente entre ellos alquilo C<sub>1-6</sub>, o representan juntos una cadena de tetrametileno o pentametileno.

5. Método según una o más de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en donde

R10 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y fenilo,

15 siendo dicho fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes independientemente entre ellos elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, y alquilo C<sub>1-6</sub>.

6. Método según una o más de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en donde

R20 se elige entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, O(CO) CH<sub>3</sub>, O(CO) CF<sub>3</sub>, y OSO<sub>3</sub>H.

7. Método según una o más de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en donde

20 el compuesto de fórmula (II) se elige entre el grupo que consiste en el compuesto de fórmula (II-1), el compuesto de fórmula (II-2), y mezclas de los mismos.

8. Método según una o más de las reivindicaciones 1ª a 7ª, en donde

la reacción (ReacS1) se hace en un disolvente;

25 el disolvente es un disolvente (SolvS1) y el disolvente (SolvS1) se elige preferiblemente en el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, propionitrilo, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, THF, 2-metil -THF, 3-metil-THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, benceno, clorobenceno, nitrobenzono, y mezclas de los mismos.

9. Método según una o más de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en donde

la reacción (ReacS1) se hace en presencia de un ácido, el ácido es un compuesto (AddS1);

30 el compuesto (AddS1) se elige entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, anhídrido de ácido acético, cloruro de acetilo, ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico, y mezclas de los mismos.