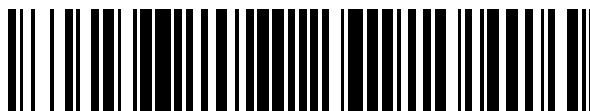


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 308**

51 Int. Cl.:

C07C 255/58 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 253/14 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2012 PCT/EP2012/063167**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13007603**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12734907 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2729444**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida**

30 Prioridad:

08.07.2011 EP 11173323
11.07.2011 US 201161506263 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.12.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

VOLZ, FRANK;
HIMMLER, THOMAS;
MÜLLER, THOMAS NORBERT;
LEHMANN, SANDRA;
VON MORGENSTERN, SASCHA;
MORADI, WAHED AHMED;
PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

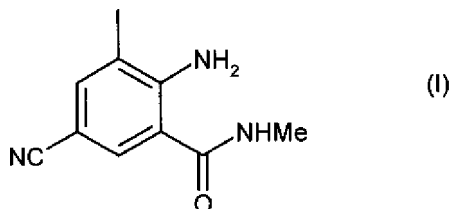
ES 2 648 308 T3

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 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de la fórmula (I)

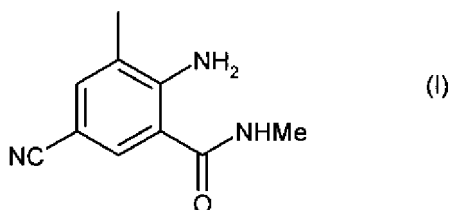


5 haciendo reaccionar ésteres o diésteres 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoicos con metilamina, por lo que se pueden obtener los ésteres o diésteres 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoicos a partir de los correspondientes compuestos de bromo por cianación con cianuro de cobre (I). Los compuestos de bromo son sencillos de preparar realizando una bromación con una mezcla de bromuro de hidrógeno/peróxido de hidrógeno.

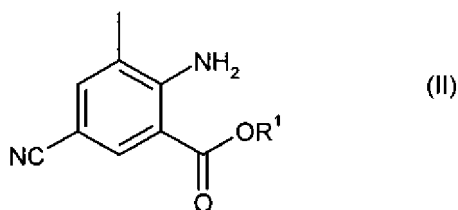
10 Los procedimientos de preparación que también engloban el compuesto de fórmula (I) y que dan lugar a diferentes purezas y rendimientos ya se describen en la literatura (véase, por ejemplo, los documentos WO 2008/08252, WO 2009/085816, WO 2009/006061, WO 2009/061991, WO 2009/111553, WO 2008/070158, WO 2008/082502).

15 La presente invención, en consecuencia, tiene como objetivo proporcionar procedimientos económicos novedosos para preparar 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula (I) con mayor pureza, rendimiento y mejor calidad, en especial destacando la purificación de los ésteres o diésteres 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoicos necesarios para esto.

Este objetivo se logró, de acuerdo con la presente invención, por medio de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula general (I)



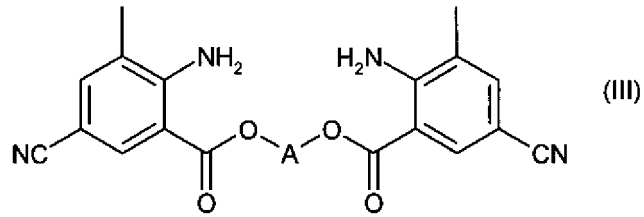
20 por la reacción de ésteres 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoicos de fórmula (II)



en la que

R¹ representa alquilo, cicloalquilo, alcoialquilo, arilalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, nitroalquilo o arilo,
 25 R¹ preferentemente representa metilo, etilo, alquilo (C₅-C₁₂) o arilo,
 R¹ más preferentemente representa metilo, etilo, pentilo, hexilo o 2-etilhexilo,
 R¹ mucho más preferentemente representa pentilo, hexilo o 2-etilhexilo,

o por reacción de diésteres 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoicos de fórmula (III)

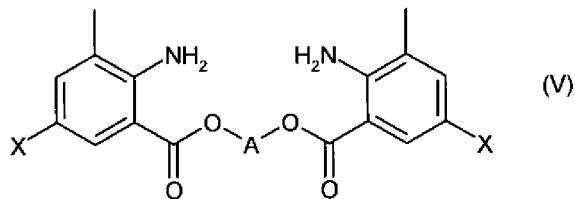
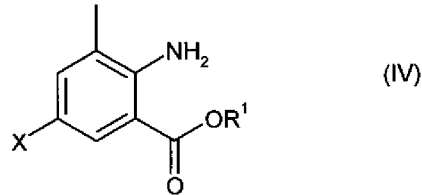


en la que

- 5 A representa alquileo y alcoialquileo,
 A preferentemente representa metileno o etileno, hexileno,
 A más preferentemente representa etileno o hexileno,

con MeNH₂ sin mezclas adicionales o usando al menos una base tal como amida de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, cianuro de sodio, cianuro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metilato de sodio o trietilamina.

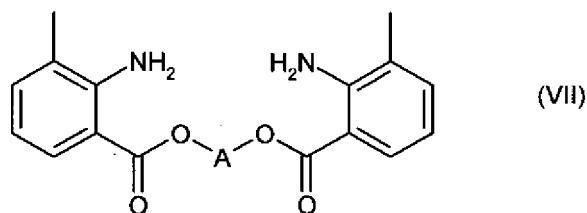
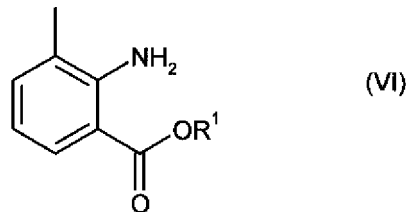
- 10 Los ésteres o diésteres 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoicos de fórmulas (II) y (III) se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IV) o de fórmula (V)



en las que, en cada caso

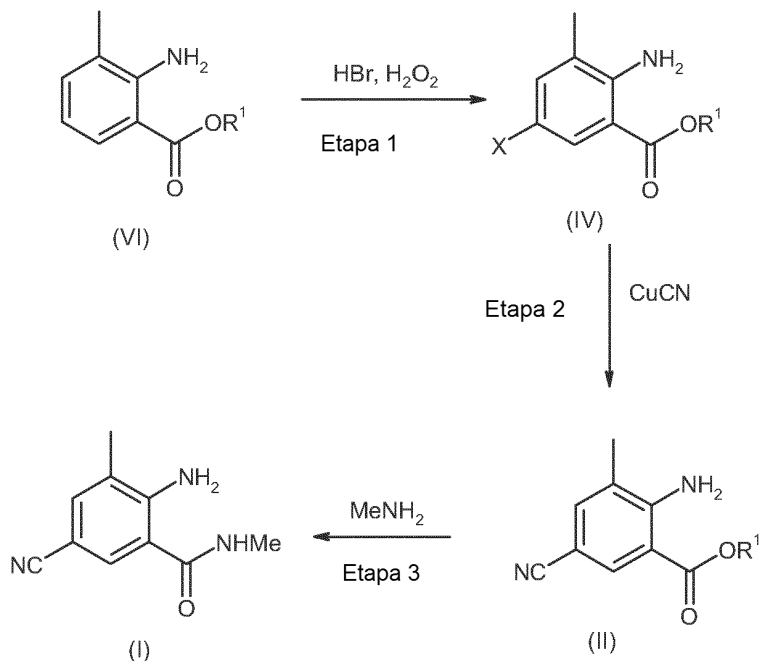
- X representa Br o I y A es como se define anteriormente,
 con cianuro de cobre (I).

- 15 Los ésteres y diésteres halogenados de fórmulas generales (IV) y (V) se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas generales (VI) y (VII)

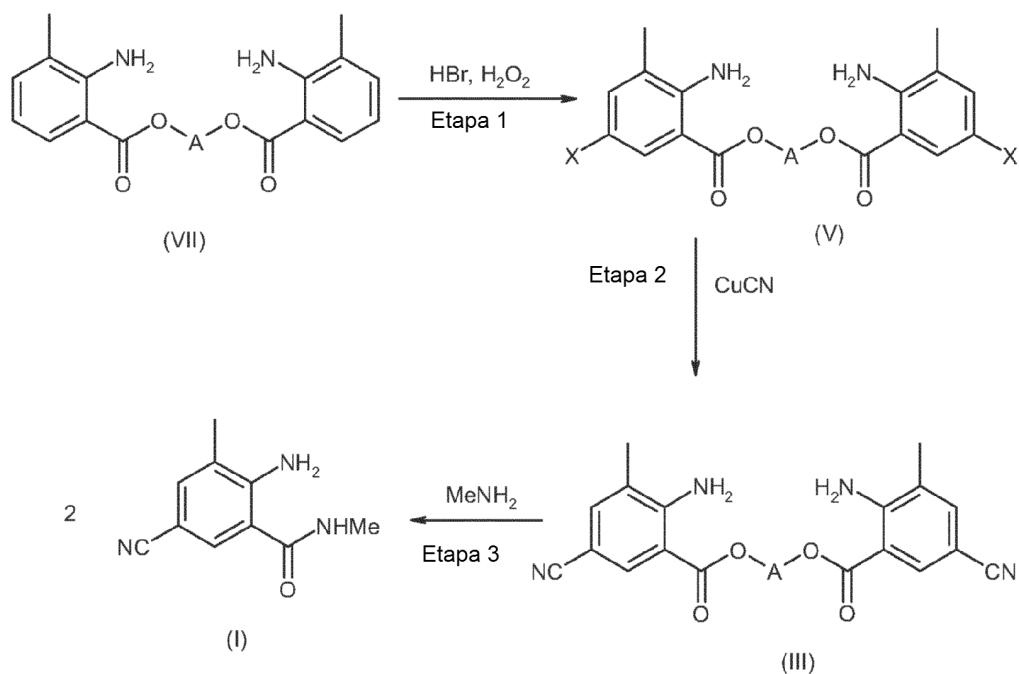


en las que R¹ y A son como se definen anteriormente, con una mezcla de bromuro de hidrógeno y peróxido de hidrógeno.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar usando el siguiente esquema (I)



5 o



en el que R¹, X y A tienen los significados generales definidos anteriormente.

Definiciones generales:

En el contexto de la presente invención, el término halógenos (X) incluye, a menos que se defina de forma diferente, los elementos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferente el uso de flúor, cloro y bromo y particularmente preferente de cloro y bromo. Los grupos sustituidos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en caso de polisustituciones.

Los grupos alquilo (= grupos halogenoalquilo) sustituidos con uno o más átomos de halógeno (-X) se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CCl₃, CFCl₂, CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

5 Los grupos alquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos hidrocarburo lineales o ramificados. Los grupos alquilo, en el contexto de la presente invención, se pueden sustituir una o más veces por otros grupos, en los que, por ejemplo, los grupos cianoalquilo se seleccionan de ciano-metilo, ciano-etilo, etc., los grupos nitro-alquilo se seleccionan, por ejemplo, de nitro-metilo, nitro-etilo, etc. Los grupos alcoxialquilo son grupos alquilo alcoxi-sustituidos, incluyendo significados específicos, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, propoxietilo, etc.

10 La definición de alquilo y alquilo C₁-C₁₂ incluye, por ejemplo, los significados de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

Los radicales arilo en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son radicales hidrocarburo aromáticos que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S y pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos.

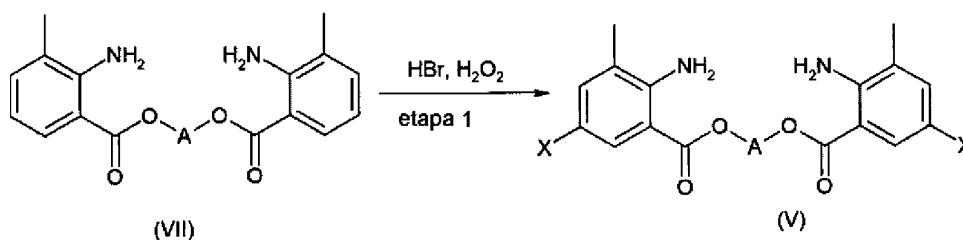
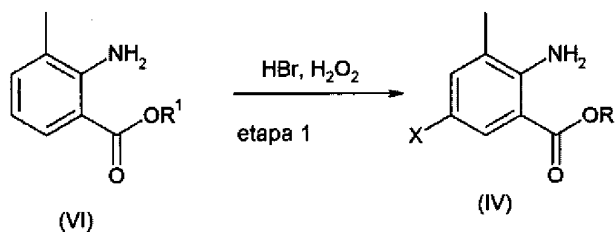
15 Los grupos cicloalquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos hidrocarburo saturados con forma cíclica.

20 Los grupos arilalquilo y los grupos arilalcoxi en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos alquilo o alcoxi sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alquileo. La definición de arilalquilo incluye específicamente, por ejemplo, los significados bencilo y feniletilo; y la definición de arilalcoxi, por ejemplo, el significado benciloxi.

Los grupos alquileo, en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son cadenas de alquileo C₁-C₁₀ lineales o ramificadas.

Etapa 1

Ésteres bromoantranílicos (X = Br) de fórmulas (IV) y (V) se pueden preparar del siguiente modo:



25 Los derivados de ácido antranílico bromados en la posición 5 se preparan normalmente usando bromo elemental en forma líquida o gaseosa (Helv. Chim. Acta 2004, 87, 1333-1356; documentos WO 2008/065508; WO 2006/062978; WO 2008/070158; WO 2010/149359). Puesto que, debido a la formación de HBr, los ésteres antranílicos se obtienen en forma de los correspondientes bromuros de amonio y requieren una etapa de purificación adicional para su liberación, parece ventajoso el uso de la combinación de bromuro de hidrógeno y peróxido de hidrógeno. Los ésteres convertidos bajo esta variante se pudieron obtener sorprendentemente con una pureza muy alta y con un rendimiento químico alto sin hidrólisis problemática y escisión de éster esperada. Además, esta conversión meramente requiere agua como disolvente y ningún tipo de aditivo, tal como ácido acético y similares, como se describe en la literatura.

35 La etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 40 °C a +120 °C, más preferentemente a temperaturas de 40 °C a +80 °C.

La etapa de procedimiento (1) de acuerdo con la invención se lleva a cabo generalmente a presión atmosférica. De forma alternativa, sin embargo, también es posible emplear vacío o presión superatmosférica.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede elegir en función del tamaño de la preparación y la temperatura en un intervalo de entre menos de una y varias horas.

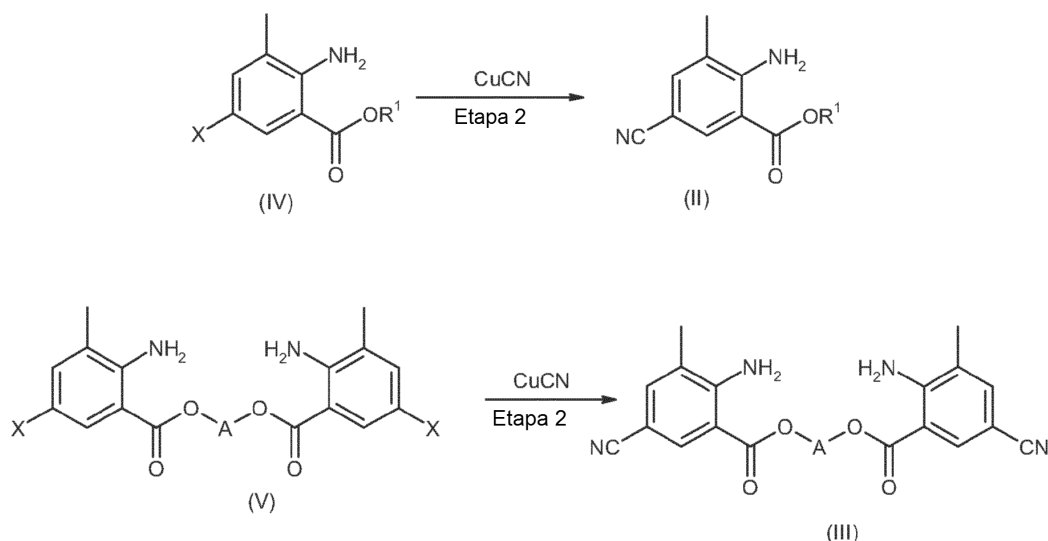
La etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo usando, por 1 mol de éster de fórmula (VI) o (VII), de 0,8 mol a 1,4 mol, preferentemente de 0,9 mol a 1,2 mol, más preferentemente 1,05 mol de bromuro de hidrógeno y de 0,8 mol a 1,4 mol, preferentemente de 0,9 mol a 1,2 mol, más preferentemente 1,1 mol de peróxido de hidrógeno.

Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos halogenados alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o iso-butironitrilo o benzonitrilo y agua, ácidos carboxílicos alifáticos o alicíclicos. Se da particular preferencia al uso de clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, acetonitrilo, butironitrilo y agua.

Los productos bromados se pueden retirar del sistema de dos fases sin tratamiento anterior por filtración de la fase acuosa o bien, dependiendo del punto de fusión del producto obtenido, en forma de la masa fundida. Los productos obtenidos se pueden usar en la etapa posterior (2), en la que tiene lugar la cianación, sin purificación adicional.

15 Etapa 2

Los ésteres cianoantranílicos de fórmulas (IV) y (V) se pueden preparar del siguiente modo:



En la literatura ya se ha descrito que los ésteres cianoantranílicos se pueden obtener convirtiendo derivados de ácido antranílico halogenados en 5ª posición con cantidades catalíticas de catalizadores de paladio, níquel y cobre con adición de distintos ligandos de diamina, piridina y fosfina (documentos WO 2008/070158 A1, WO 2008/082502 A2, WO 2009/006061 A2, WO 2009/061991 A1, WO 2009/085816 A1, WO 2009/111553 A1). Sin embargo, estos procedimientos tienen las siguientes desventajas: normalmente, los catalizadores homogéneos basados en paladio, níquel y cobre son difíciles de separar del producto que se va a aislar y, por tanto, también son muy difíciles de reciclar. Lo mismo sucede con los ligandos usados. Además, los catalizadores de níquel son toxicológicamente preocupantes si terminan como una impureza en el producto. A menudo, la consecuencia es la necesidad de realizar un complejo procedimiento de purificación que acarrea costes elevados. Lo que es más, normalmente, la catálisis con paladio y níquel se lleva a cabo con una deshalogenación y el compuesto aromático tiene solo un protón en lugar del cianuro incorporado. Además, no hay ningún ejemplo en la literatura de cianaciones de 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoatos de alquilo con cantidades estequiométricas de cianuro de cobre (I). Sólo hay un ejemplo experimentalmente verificado de la cianación de 2-amino-5-bromo-3-etilbenzoato de etilo: V. A. Sniekus y col. J. Org. Chem. 1972, 37, 2845-2848. A menudo, la purificación requiere complejas etapas de depuración (G. P. Ellis y col., Chem. Rev. 1987, 87, 779-794; Friedman, Schechter, J. Org. Chem. 1961, 26, 2522-2524). Los patrones de sustitución representados en la fórmula (II) para R = alquilo C₁-C₄ ya se describen en las siguientes referencias de la literatura: documentos WO 2008/070158 A1, WO 2008/082502 A2, WO 2009/006061 A2, WO 2009/061991 A1, WO 2009/085816 A1, WO 2009/111553 A1. Estos documentos abiertos a inspección pública, sin embargo, no describen ningún ejemplo experimentalmente verificado de un intercambio bromo-ciano en un éster antranílico de fórmula (IV) o (V). Los inventores descubrieron que, sorprendentemente y en contraste con los procedimientos descritos anteriormente, el uso de cianuro de cobre (I) estequiométrico en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona, triamida de ácido hexametilfosfórico y dimetilsulfóxido como disolvente da lugar a una reacción selectiva y el aislamiento tras la retirada de las sales de cobre con amoníaco acuoso proporciona los ésteres cianados de fórmulas (II) y (III) en buenos rendimientos con una pureza correspondiente.

La etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 100 °C a +200 °C, más preferentemente a temperaturas de 140 °C a +180 °C.

La etapa de procedimiento (2) de acuerdo con la invención se lleva a cabo generalmente a presión atmosférica. De forma alternativa, sin embargo, también es posible emplear vacío o presión superatmosférica.

- 5 El tiempo de reacción no es crítico y se puede elegir en función del tamaño de la preparación y la temperatura en un intervalo de entre menos de una y varias horas.

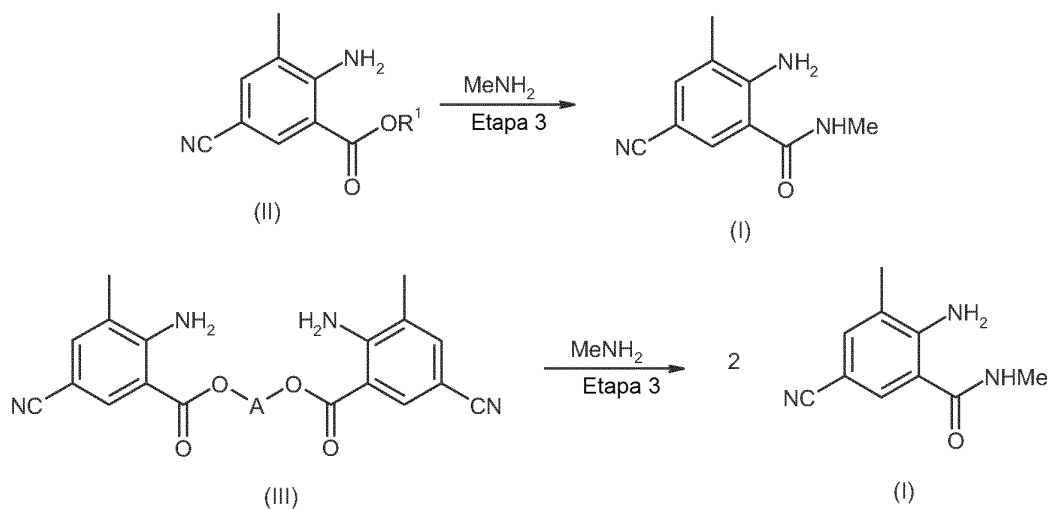
La etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo usando, por 1 mol de éster de fórmula (IV) o (V), de 0,8 mol a 1,4 mol, preferentemente de 0,9 mol a 1,2 mol, más preferentemente 1,00 mol de cianuro de cobre (I).

- 10 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos halogenados alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres, tales como 1,2-dimetoxietano 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfonas, tales como sulfolano; derivados de piridina, tales como piridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2-picolina, 3-picolina, dando particular preferencia al uso de N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metilpirrolidona, piridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2-picolina, 3-picolina.

- 20 Los productos cianados de fórmulas (II) y (III) se obtienen inicialmente como complejos de cobre y se pueden descomplejar lavando con amoníaco acuoso, etilendiamina, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), cloruro de hierro (III) acuoso y aislarse del sólido acuoso obtenido o bien extractivamente con disolventes adecuados. Los productos obtenidos de las fórmulas (II) y (III) se pueden usar en la etapa posterior (3), en la que tiene lugar la aminolisis, sin purificación adicional.

Etapa 3

La 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula (I) se puede preparar del siguiente modo:



- 25 La 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula (I) se puede obtener con un rendimiento y pureza altos haciendo reaccionar los correspondientes ésteres 2-amino-5-ciano-3- metilbenzoicos de fórmula (II) o diésteres 2-amino-5-ciano-3- metilbenzoicos de fórmula (III) con metilamina con o sin adiciones catalíticas de una base. La literatura describe aminolisis con adición de metanolato de sodio: R. L. Betts y col., J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 1568-1572; R. J. de Feoand y col., J. Org. Chem. 1963, 28, 2915-2917, amida de sodio, hidruro de sodio, reactivos de Grignard y butillitio como base: ref. 4-8 en T. Högberg, J. Org. Chem. 1987, 52, 2033-2036. Los cianuros de sodio también se describen como base para la aminolisis en la literatura (T. Högberg, J. Org. Chem. 1987, 52, 2033-2036). Las aminolisis de derivados de ácido cianoantranílico ya se describen en el documento WO 2006/062978, aunque sin verificaciones experimentales. Se observó que la reacción de ésteres cianoantranílicos con metilamina en metanol con adición de metanolato de sodio procedía hasta una conversión completa unida a un rendimiento y una pureza altos. La reacción también se puede llevar a cabo sin adición de metanolato de sodio. Además, no se produce ataque sobre la funcionalidad nitrilo con formación de subproductos no deseados.

- 40 La etapa de procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 20 °C a +100 °C, preferentemente a temperaturas de 20 °C a 80 °C y más preferentemente a temperaturas de 20 °C a 60 °C.

La etapa de procedimiento (3) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo generalmente a presión atmosférica. Como alternativa, sin embargo, también es posible emplear presión superatmosférica.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede elegir en función del tamaño de preparación y la temperatura en el intervalo de entre menos de una y varias horas.

- 5 La reacción se lleva a cabo preferentemente de forma discontinua. Sin embargo, también son posibles los procedimientos de reacción continuos.

La etapa de procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo usando, por 1 mol de éster de fórmula (IV) o (V), de 2 mol a 20 mol, preferentemente de 5 mol a 15 mol, más preferentemente 10 mol de metilamina.

- 10 La reacción se puede llevar a cabo sin añadir una base. Si se usa una base, las siguientes son adecuadas: por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metilato de sodio, amida de sodio, reactivos de Grignard, butillitio, trietilamina, diisopropilamina o hidruro de sodio. Se da particular preferencia a bases de alcoholato (ROM, R = alquilo, M = Na, K), hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

- 15 Se puede usar cualquier disolvente que sea sustancialmente inerte en las condiciones de reacción, siendo ejemplos hidrocarburos halogenados alifáticos, alicíclicos o aromáticos, tales como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter metil-terc-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o iso-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilsulfónico; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfonas, tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, y también mezclas de disolventes. Se da particular preferencia al uso de acetonitrilo, metanol, etanol, iso-propanol y butironitrilo.
- 20

- 25 La 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida precipita al final de la reacción y se puede obtener por filtración con rendimientos de aproximadamente un 82-90 % unido a puridades de aproximadamente un 93 - 95 % en peso de HPLC.

Ejemplos de preparación

Los ejemplos de preparación que siguen ilustran la invención sin restringirla.

Ejemplo 1

2-amino-3-metil-benzoato de metilo

- 30 RMN de ^1H (600 MHz, (d^6 -DMSO): $\delta = 7,64$ (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,50 (pc, 3H, Ar-H, NH₂), 3,79 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo:

- 35 A una solución de 2-amino-3-metil-benzoato de metilo (142,1 g, 0,843 mol, pureza: 98 % RMN cuantitativa) en 240 ml de H₂O se añade gota a gota gradualmente a 30 °C bromuro de hidrógeno (48 % en H₂O, 149,2 g, 0,885 mol). A la suspensión obtenida se añade gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % en H₂O, 105,1 g, 0,927 mol) durante 2 h y la temperatura se mantiene por debajo de 70 °C. Después de 1 hora de posterior agitado, se añade NaHSO₃ (39 % en H₂O, 33,7 g, 0,126 mol) por porciones (la prueba de peróxido fue negativa). La suspensión obtenida se ajusta hasta pH= 7-8 con Na₂CO₃ (0,1 eq., 9,0 g, 0,084 mol), que se añade por porciones. Después de la filtración y el secado en una cámara de secado al vacío se aísla 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo como un sólido marrón claro. Rendimiento: 204,2 g, 97,7 % de teoría, pureza: 98,5 % RMN cuantitativa).
- 40 RMN de ^1H (600 MHz, (d^6 -DMSO): $\delta = 7,70$ (d, 1H), 7,36 (pt, 1H), 6,63 (s.a., 2H), 3,80 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)).

- 45 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar 2-amino-3-metilbenzoato de pentilo (2,28 g, 10 mmol) con bromuro de hidrógeno (2,21 g, 13,1 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (1,72 g, 15,0 mmol, 30 % en agua). Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1 y tras una cromatografía en columna adicional se obtuvo 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de pentilo (2,7 g, 88,3 % de teoría, >99 % de área de CL) como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (600 MHz, (CD_3CN): $\delta = 7,81$ (d, 1H), 7,32 (pt, 1H), 6,10 (s.a., 2H), 4,23 (t, 2 H), 2,12 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 0,93 (m, 3H).

- 50 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar 2-amino-3-metilbenzoato de hexilo (2,50 g, 10 mmol) con bromuro de hidrógeno (2,21 g, 13,1 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (1,72 g, 15,0 mmol, 30 % en agua). Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1 y tras una cromatografía en columna adicional se obtuvo 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de hexilo (2,5 g, 78,8 % de teoría, >99 % de área de CL) como un aceite marrón.

RMN de ^1H (600 MHz, (CD_3CN): $\delta = 7,80$ (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,10 (s.a., 2H), 4,23 (t, 2 H), 2,12 (s, 3H), 1,73 (m,

2H), 1,46 (m, 6H), 0,91 (m, 3H)).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar 2-amino-3-metilbenzoato de 2-etilhexilo (3,00 g, 10,6 mmol) con bromuro de hidrógeno (2,33 g, 13,8 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (1,81 g, 15,9 mmol, 30 % en agua). Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1 y tras una cromatografía en columna adicional se obtuvo 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de 2-etilhexilo (2,7 g, 74,0 % de teoría, >99 % de área de CL) como un aceite marrón claro.

RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN): δ = 7,79 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,11 (s.a., 2H), 4,17 (d, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (m, 7H), 0,94 (m, 7H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar 2-amino-3-metilbenzoato de etilo (16,29 g, 90,0 mmol) con bromuro de hidrógeno (15,93 g, 94,5 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (11,25 g, 99,0 mmol, 30 % en agua) y, siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de etilo (20,7 g, 89,1 % de teoría, >99 % de área de CL) como un aceite marrón.

RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN): δ = 7,81 (d, 1H), 7,32 (pc, 1H), 6,10 (s.a., 2H), 4,28 (c, 2H), 1,34 (t, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar bis(2-amino-3-metilbenzoato) de etano-1,2-diilo (2,0 g, 5,89 mmol) con bromuro de hidrógeno (2,09 g, 12,3 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (1,47 g, 12,9 mmol, 30 % en agua) y, siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo bis(2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato) de etano-1,2-diilo (2,4 g, 80,0 % de teoría, 95,5 % de área de CL) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 7,71 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,63 (s.a., 2H), 4,56 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar bis(2-amino-3-metilbenzoato) de hexano-1,6-diilo (4,0 g, 10,4 mmol) con bromuro de hidrógeno (3,57 g, 21,1 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (2,52 g, 22,1 mmol, 30 % en agua) y, siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo bis(2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato) de hexano-1,6-diilo (5,36 g, 90,9 % de teoría, 92,6 % de área de CL) como un sólido marrón.

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 7,69 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,63 (s.a., 2H), 4,22 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H)).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 1**) se hizo reaccionar 2-amino-3-metilbenzoato de 2-metoxietilo (7,00 g, 33,4 mmol) con bromuro de hidrógeno (5,92 g, 35,1 mmol, 48 % en agua) y peróxido de hidrógeno (4,17 g, 36,7 mmol, 30 % en agua) y, siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de 2-metoxietilo (8,50 g, 80,7 % de teoría, 91,5 % de área de CL) como un sólido marrón.

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 7,70 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,63 (s.a., 2H), 4,34 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)).

Se sometió a reflujo una solución de 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,4 mmol) en alcohol bencílico (4,43 g, 40,9 mmol) y metanolato de sodio (0,37 g, 2,04 mmol, al 30 % en metanol) en xileno (10 ml) durante 5 horas. A continuación se añadió agua, se separaron las fases y se retiraron los disolventes orgánicos combinados al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna. Se obtuvo 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de bencilo (3,40 g, 43,3 % de teoría, 83,6 % de área de CG) como un sólido marrón pálido.

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ = 7,92 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 6H), 5,86 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 2

Se calientan 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo (100 g, 0,393 mol, 96 % de RMN cuantitativa), cianuro de cobre (I) (36,3 g, 0,401 mol) y N-metil-2-pirrolidinona (NMP) (206 g, 200 ml, 2,084 mol) hasta 170 °C durante 4 horas en agitación. Se enfría la preparación de reacción hasta 120 °C, se añaden gota a gota 350 ml de H_2O (90 °C) en el transcurso de 30 minutos y se filtra la suspensión obtenida. Se lava dos veces el sólido obtenido con amoníaco (200 g, 12 % en H_2O) y 2 veces con 100 ml de agua. Después de secar al vacío en una cámara de secado al vacío a 50 °C se obtiene 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo como un sólido gris. Rendimiento: 69,0 g, 88,2 % de teoría, pureza: 95,6 % RMN cuantitativa, 1500 ppm de Cu).

RMN de ^1H (600 MHz, MeOD): δ = 8,04 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,85 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de pentilo (2,3 g, 7,59 mmol) con cianuro de cobre (0,69 g, 7,74 mmol) en N,N-dimetilacetamida a 170 °C durante 6 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 y con extracción adicional con acetato de etilo y lavado con solución acuosa de etilendiamina al 5 % se obtuvo 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de pentilo (1,78 g, 89,2 % de teoría, 93,6 % de área de CL) como un aceite marrón.

RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN): δ = 8,08 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,67 (br s, 2H), 4,24 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 1,05 (m, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de hexilo (2,2 g, 6,79 mmol) con cianuro de cobre (0,62 g, 6,93 mmol) en N,N-dimetilacetamida a 170 °C durante 6 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 y con extracción adicional con acetato de etilo y lavado con solución acuosa de etilendiamina al 5 % se obtuvo 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de hexilo

(1,66 g, 85,5 % de teoría, 91,1 % de área de CL) como un aceite marrón.

RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN): δ = 8,08 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,67 (s.a., 2H), 4,24 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,39 (m, 6H), 0,92 (m, 3H).

5 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de 2-etilhexilo (2,00 g, 5,84 mmol) con cianuro de cobre (0,53 g, 5,96 mmol) en N,N-dimetilacetamida a 160 °C durante 8 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 y con lavado adicional con solución acuosa de etilendiamina al 5 % se obtuvo 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de 2-etilhexilo (1,45 g, 76,7 % de teoría, 89,1 % de área de CL) como un aceite marrón.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,06 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,70 (s.a., 2H), 4,19 (d, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,39 (m, 8 H), 0,90 (m, 6H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de etilo (2,00 g, 7,65 mmol) con cianuro de cobre (0,70 g, 7,80 mmol) en N,N-dimetilacetamida a 160 °C durante 8 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 se obtuvo 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo (1,30 g, 80,2 % de teoría, 96,3 % de área de CL) como un sólido marrón.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,09 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,68 (s.a., 2H), 4,30 (c, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar bis(2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato) de etano-1,2-diilo (2,00 g, 3,94 mmol) con cianuro de cobre (0,72 g, 8,07 mmol) en N-metilpirrolidona a 170 °C durante 4 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 y con lavado adicional con solución acuosa de etilendiamina al 5 % se obtuvo bis(2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato) de etano-1,2-diilo (1,54 g, 81,9 % de teoría, 79,2 % de área de CL) como un sólido marrón.

20 RMN de ^1H (600 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 8,00 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (s.a., 2H), 4,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar bis(2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato) de hexano-1,6-diilo (4,00 g, 6,86 mmol) con cianuro de cobre (1,29 g, 14,06 mmol) en N-metilpirrolidona a 170 °C durante 4 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 y con lavado adicional con solución acuosa de etilendiamina al 5 % se obtuvo bis(2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato) de hexano-1,2-diilo (3,20 g, 82,7 % de teoría, 77,0 % de área de CL) como un sólido marrón.

25 RMN de ^1H (600 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 7,98 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (s.a., 2H), 4,25 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de 2-metoxietilo (5,00 g, 15,88 mol) con cianuro de cobre (1,49 g, 16,67 mmol) en N-metilpirrolidona a 170 °C durante 6 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2 y con extracción adicional con acetato de etilo y lavado con solución acuosa de etilendiamina al 5 % se obtuvo 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de 2-metoxietilo (0,45 g, 11,6 % de teoría, 95,6 % de área de CL) como un sólido marrón.

30 RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN): δ = 8,08 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,67 (s.a., 2H), 4,38 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 2**) se hizo reaccionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de bencilo (3,00 g, 7,38 mmol) con cianuro de cobre (0,772 g, 7,98 mmol) en N-metilpirrolidona a 170 °C durante 6 horas. Siguiendo un tratamiento análogo al Ejemplo 2, con extracción adicional con acetato de etilo, lavado con solución acuosa de etilendiamina al 5 % y purificación por cromatografía se obtuvo 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de bencilo (1,00 g, 47,9 % de teoría, 97,0 % de área de CL) como un sólido marrón pálido.

40 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ = 8,16 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 6H), 6,40 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 3

2-Amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida

Se introduce metilamina (117 g, 3,77 mol) en una solución de 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo (50 g, 0,251 mol) en metanol (175 ml), se añade metanolato de sodio (1,13 g, al 30 % en metanol, 6,28 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto se añaden 100 ml de NaOH al 22 % y se enfría la preparación hasta 10 °C. Se filtra la suspensión obtenida y se lava el sólido obtenido una vez con metanol:agua = 1:1 y a continuación con 50 ml de agua. Se seca el sólido a 50 °C en una cámara de secado al vacío. Se aísla 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida como un sólido ligeramente beige. Rendimiento: 80,3 % de teoría, pureza: 94,9 % CL cuantitativa, 73 ppm de Cu).

50 RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN): δ = 7,65 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (s.a., 1H), 6,52 (s.a., 2 H), 2,82 (d, 3H), 2,12 (s, 3H).

De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de pentilo (1,50 g) con metilamina (10,8 g, al 40 % en metanol) y metanolato de sodio (441 mg, 0,12 mmol, al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y se agitó con éter diisopropílico. Se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (0,79 g, 70,6 % de teoría, 96,4 % de área de CL) como un sólido marrón.

55

5 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de hexilo (1,40 g, 4,89 mmol) con metilamina (10,8 g, 139 mmol, al 40 % en metanol) y metanolato de sodio (441 mg, 0,12 mmol, al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y se agitó con éter diisopropílico. Se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (0,75 g, 75,8 % de teoría, 93,6 % de área de CL) como un sólido marrón.

10 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de 2-etilhexilo (1,00 g, 3,09 mmol) con metilamina (3,60 g, 46,3 mmol, al 40 % en metanol) y una gota de metanolato de sodio (al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (730 mg, 91,4 % de teoría, 73,1 % de área de CL) como un sólido marrón.

15 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de etilo (0,50 g, 2,40 mmol) con metilamina (3,73 g, 48 mmol, al 40 % en metanol) y metanolato de sodio (22 mg, al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (0,44 g, 95,9 % de teoría, 99,0 % de área de CL) como un sólido marrón pálido.

20 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó bis(2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato) de etano-1,2-diilo (20 mg, 0,04 mmol) con metilamina (5,40 g, 69,5 mmol, al 40 % en metanol) y una gota de metanolato de sodio (al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y después de purificación por cromatografía se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (8 mg, 47,2 % de teoría, 93,1 % de área de CL) como un sólido marrón pálido.

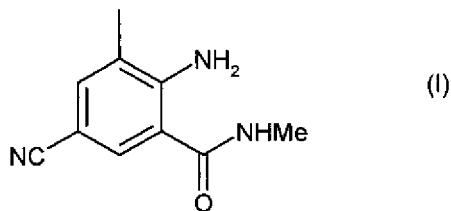
25 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó bis(2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato) de hexano-1,6-diilo (220 mg, 0,4 mmol) con metilamina (2 g, 25,7 mmol, al 40 % en metanol) y una gota de metanolato de sodio (al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y después de purificación por cromatografía se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (61 mg, 50,5 % de teoría, 94,6 % de área de CL) como un sólido marrón.

30 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de 2-metoxietilo (200 mg, 0,81 mmol) con metilamina (5,40 g, 69,5 mmol, al 40 % en metanol) y una gota de metanolato de sodio (al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y después de purificación por cromatografía se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (150 mg, 95,0 % de teoría, 97,8 % de área de CL) como un sólido marrón pálido.

35 De forma análoga a la instrucción descrita anteriormente (**Ejemplo 3**) se agitó 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de 2-bencilo (1,00 g, 3,75 mmol) con metilamina (4,78 g, 61,6 mmol, al 40 % en metanol) y una gota de metanolato de sodio (al 30 % en metanol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se destiló al vacío toda la preparación de reacción y después de purificación por cromatografía se obtuvo 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida (616 mg, 85,4 % de teoría, 98,4 % de área de CL) como un sólido incoloro.

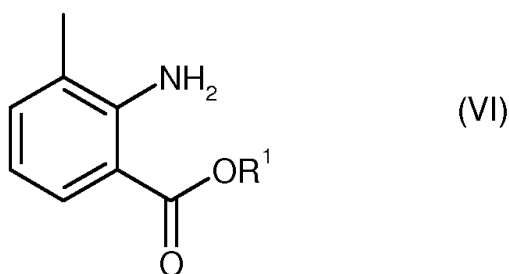
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula (I)



caracterizado porque

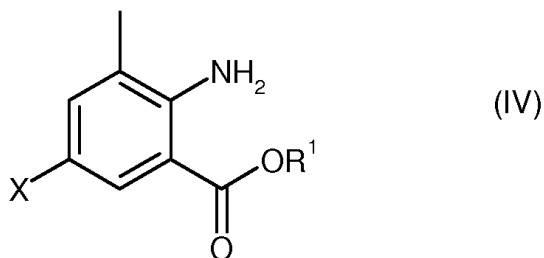
5 (A1) se hacen reaccionar compuestos de fórmula (VI)



en la que

R¹ representa alquilo, cicloalquilo, alcoxilquilo, arilalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, nitroalquilo, haloalquilo o arilo

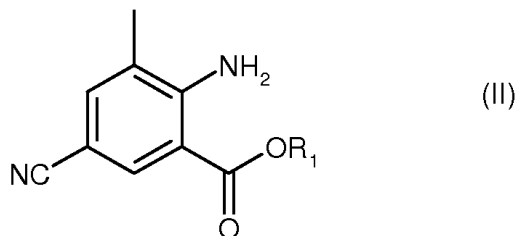
10 con una mezcla de HBr/H₂O₂ en agua para dar compuestos de fórmula (IV)



en la que

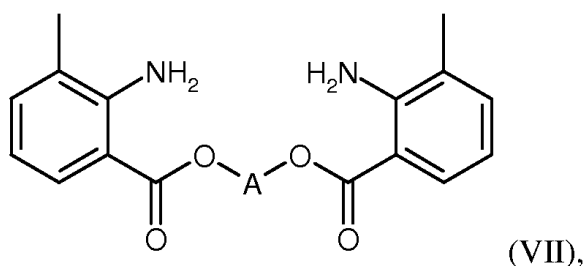
X representa Br y R¹ tiene los significados anteriormente indicados,

15 (A2) se hacen reaccionar estos compuestos de fórmula (IV) con cianuro de cobre (I) en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona, triamida de ácido hexametilfosfórico o dimetilsulfóxido hasta dar éster del ácido 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoico de fórmula (II)



(A3) se hacen reaccionar estos ésteres del ácido 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoico de fórmula (II) con MeNH₂ usando al menos una base hasta dar 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula (I);

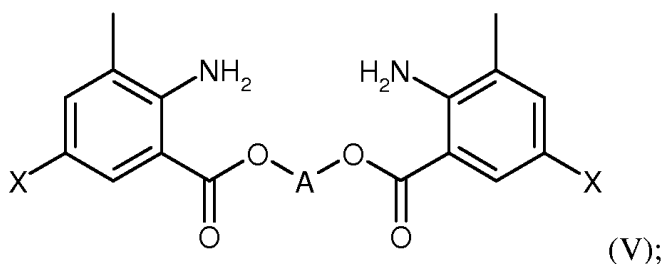
20 o (B1) se hacen reaccionar compuestos de fórmula (VII),



en la que

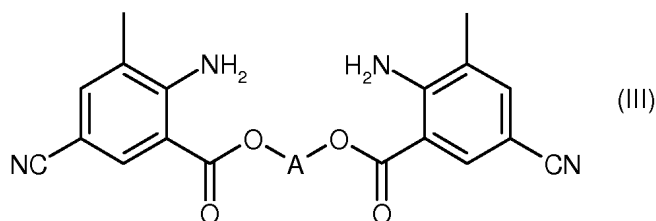
A representa alquileno, alcoxialquileno,

con una mezcla de HBr/H₂O₂ en agua para dar compuestos de fórmula (V)



5

(B2) se hacen reaccionar estos compuestos de fórmula (V) con cianuro de cobre (I) en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona, triamida de ácido hexametilfosfórico o dimetilsulfóxido hasta dar diéster del ácido 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoico de fórmula (III)



10 en la que A representa alquileno, alcoxialquileno,
(B3) se hacen reaccionar estos compuestos de fórmula (III) con MeNH₂ usando al menos una base hasta dar 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida de fórmula (I).

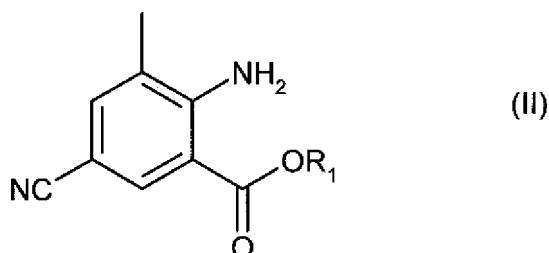
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) se obtiene haciendo reaccionar ésteres del ácido 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoico de fórmula (II).

15 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) se obtiene haciendo reaccionar diésteres del ácido 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoico de fórmula (III).

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado porque** la base se selecciona del grupo que consiste en amida de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, cianuro de sodio, cianuro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metilato de sodio y trietilamina.

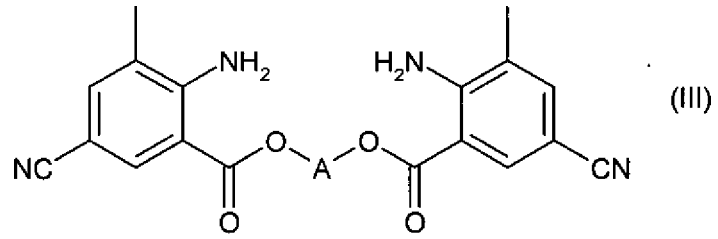
20 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizado porque** se usan de 0,8 moles a 1,4 moles de cianuro de cobre (I) por 1 mol del compuesto de fórmulas (IV) o (V).

6. Compuestos de fórmula general (II),



en la que R¹ representa pentilo, hexilo o 2-etilhexilo.

7. Compuestos de fórmula general (III),



en la que A representa etileno o hexileno.