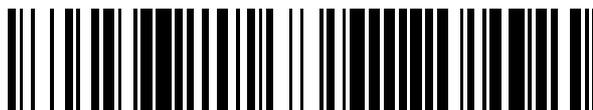


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 677**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 213/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009** **E 15170511 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2982673**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de anhídrido 5-clorometil-2,3-dicarboxílico**

30 Prioridad:

09.12.2008 US 120957

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

31.05.2018

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**RACK, MICHAEL;
GEBHARDT, JOACHIM;
MENGES, FREDERIK;
KEIL, MICHAEL;
KLIMA, RODNEY F.;
CORTES, DAVID;
LEICHT, ROBERT;
ZECH, HELMUT y
SCHRÖDER, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 670 677 T3

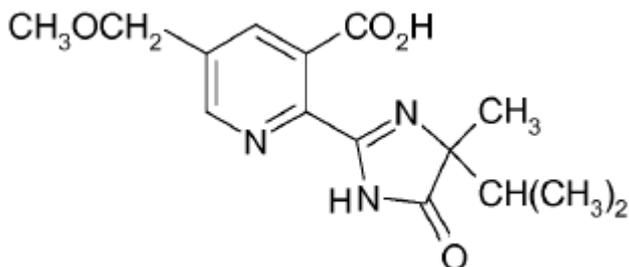
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de fabricación de anhídrido 5-clorometil-2,3-dicarboxílico

5 La invención se refiere a intermedios en un procedimiento de fabricación de anhídrido del ácido 5-clorometilpiridina-2,3-dicarboxílico, su producción y además el uso de estos compuestos en la síntesis de los herbicidas ácidos-2- (2-imidazolina-2-il) nicotínicos 5-sustituidos, tales como imazamox.

Los derivados de los ácidos 2-(2-imidazolin-2-il) nicotínicos, como imazamox (ácido 2-[(RS)-4-isopropil-4-metil-5-oxo-2-imidazolin-2-il]-5-metoximetil nicotínico),



10 son herbicidas selectivos útiles que actúan como inhibidores de ALS y se puede usar en aplicaciones anteriores y posteriores a la emergencia.

Se conocen diversos procedimientos para la síntesis de estos compuestos a partir de la bibliografía, véase, por ejemplo, los documentos EP-A 0 322 616, EP-A 0 747 360, EP-A 0 933 362 o Q. Bi et al, Modern Agrochemicals 6(2)(2007) 10-14.

15 Aunque la síntesis a escala industrial se lleva a cabo mediante estos procedimientos, todavía hay margen de mejora, específicamente en vista de aspectos económicos y ecológicos, tales como la mejora global del rendimiento o la evitación de ciertos solventes o reactivos.

El documento EP-A 0 322 616 describe la preparación de anhídridos del ácido 5-clorometil-piridina-2,3-dicarboxílico por cloración de compuestos de 5-metilo respectivos y la conversión adicional de estos compuestos en imidazolinonas herbicidas.

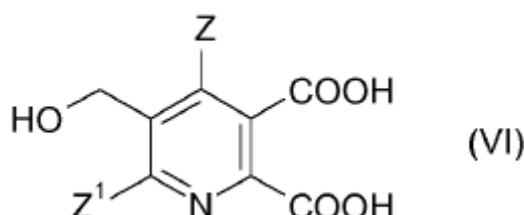
20 La nitrosación de metil-piridinas con bases fuertes tales como butil-litio a bajas temperaturas se describe en Heterocycles 34 (1992) 1605, sin embargo, los rendimientos son muy bajos para 3-metil-piridinas.

Los documentos US 5,334,576 y EP 0 322 616 A2 describen la síntesis de anhídrido del ácido 5-clorometil-2,3-piridina dicarboxílico.

25 C. Guéret et al., J. Labelled Cpd. Radiopharm 2001, Suppl. 1 and US 5,026,859 muestran que el cloruro de tionilo se puede usar para convertir compuestos de hidroximetil piridina específicos en el compuesto de clorometil piridina correspondiente.

La tarea de la invención es proporcionar nuevos intermedios útiles para la síntesis de anhídridos del ácido 5-clorometil-piridina-2,3-dicarboxílico.

30 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI),

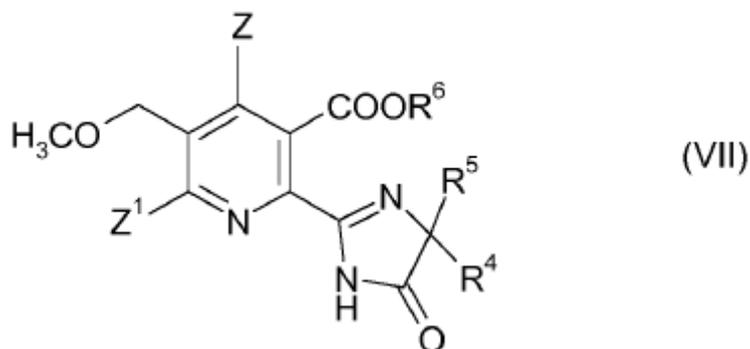


en la que

Z es hidrógeno o halógeno;

Z¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro.

Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de hidroximetilo (VI) de acuerdo con la invención como un intermedio en la síntesis de imidazolinonas herbicidas de fórmula (VII),



5 en la que

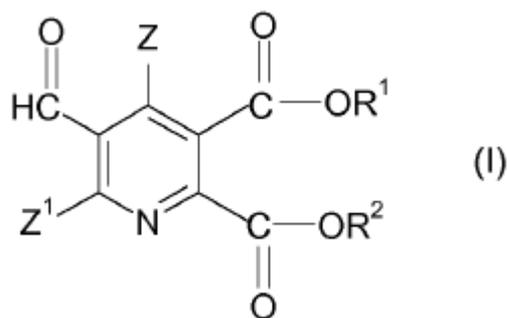
Z, Z¹ son como se definen en la fórmula (VI);

R⁴ es alquilo C₁-C₄;

R⁵ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con el átomo al que están unidos, representan un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con metilo; y

10 R⁶ es hidrógeno o un catión.

También se proporciona un procedimiento de fabricación de un compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI), que comprende la etapa de reducción del compuesto (I),



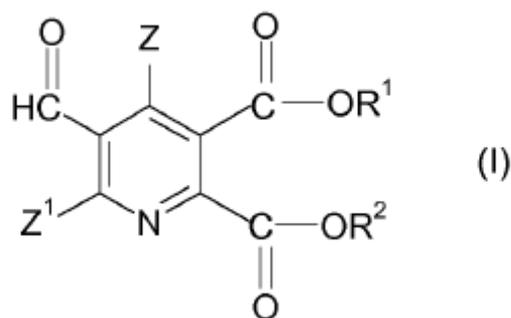
en la que

15 Z, Z¹ son como se define en la fórmula (VI); y

R¹, R² son independientemente alquilo C₁-C₁₀,

con un complejo de hidruro de metal en un agente de dilución a una temperatura en el intervalo desde -20 a 60 °C y la hidrólisis de los grupos éster del compuesto (I) para obtener el compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI).

Para preparar el compuesto de fórmula VI, compuesto de formilo (I)



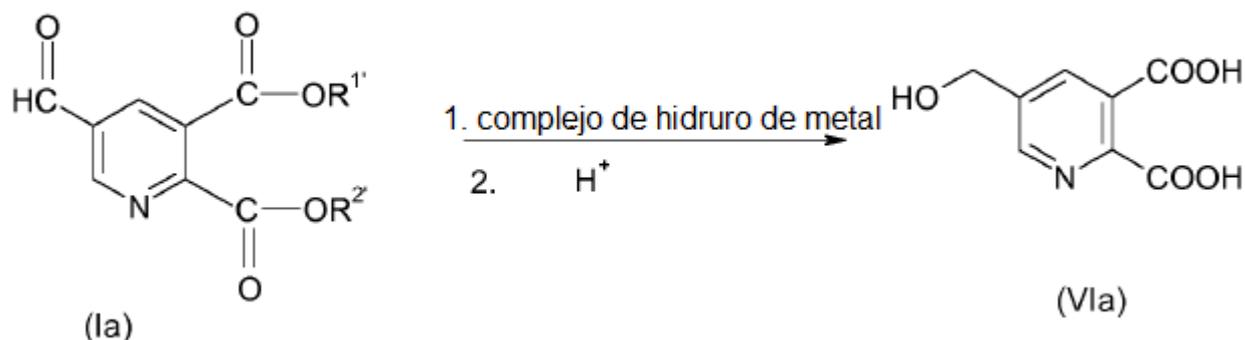
en la que

Z es hidrógeno o halógeno;

Z¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro; y

5 R¹, R² son independientemente alquilo C₁-C₁₀.

se puede reducir con un complejo de hidruro de metal para proporcionar el compuesto de hidroxilo (VI) como se ejemplifica por los compuestos preferidos (Ia) y (VIa):



R¹, R² = Me, Bu

10 Los complejos de hidruros de metal típicos incluyen compuestos M¹_x (M²H_y) donde M¹ es un metal alcalino, preferiblemente Li o Na o K, M² es un metal o metaloide, preferiblemente B o Al, y x e y dependen del estado de oxidación del metal. Los preferidos son LiBH₄, NaBH₄, KBH₄, LiAlH₄, NaAlH₄ y KAlH₄. Se prefieren los compuestos que son relativamente estables frente a agua y alcoholes, tales como NaBH₄ y KBH₄. Se prefiere particularmente una solución técnica de NaBH₄ en sosa cáustica (por ejemplo, Borol® disponible de Rohm and Haas, Philadelphia, USA, o Sigma Aldrich, Saint Louis, EE. UU.).

15

En general, se emplean de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 1.5 equivalentes (basados en hidrógeno activo) de complejo de hidruro de metal por equivalente del compuesto (I).

El agente reductor se puede usar como un sólido o como una solución o suspensión en un solvente apropiado. Tales solventes son conocidos para los expertos en el arte e incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes primarios, secundarios y terciarios, que tienen preferiblemente desde 1 a 6 átomos de carbono, tales como isopropanol, etanol y metanol. Preferiblemente, tales soluciones o suspensiones se estabilizan con álcali.

20

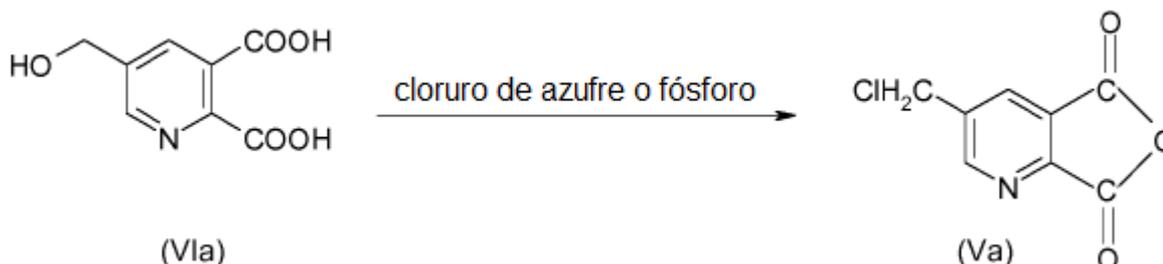
Se prefiere emplear el agente reductor como una solución o suspensión acuosa. En realizaciones preferidas, se añaden a la solución sales metálicas, tales como LiCl o NaHSO₄.

La reducción generalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo desde -20 a 60 °C, preferiblemente -10 a 40 °C, en particular -5 a 25 °C.

25

En una realización preferida, el compuesto de formilo (I) se añade a una solución/suspensión del agente reductor y la mezcla de reacción se agita a la temperatura deseada hasta el grado de conversión deseado.

- 5 El tratamiento se puede lograr mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en el arte. Para obtener el ácido libre, el valor de pH se ajusta mediante la adición de un ácido fuerte, tal como HCl. El producto en bruto se puede aislar, por ejemplo, por eliminación del solvente y secado opcional. Se puede efectuar una purificación adicional, por ejemplo, mediante procedimientos de recristalización o cromatográficos. En una realización preferida, el producto en bruto no se purifica adicionalmente, sino que se usa directamente en la siguiente etapa de producción, cloración simultánea y formación del anhídrido, como se ejemplifica con los compuestos preferidos (Via) y (Va):



- 10 En esta etapa, se emplean cloruros y oxiclорuros de azufre y fósforo como agentes de cloración y deshidratación combinados, tales como SOCl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 . Los preferidos son SOCl_2 y POCl_3 siendo particularmente preferido SOCl_2 .

Por lo general se usan de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 5, en particular de 2 a 4 equivalentes de agente de cloración/deshidratación. El exceso de agente de cloración se puede recuperar después de la finalización de la reacción.

- 15 Ya sea se usa el agente de cloración/deshidratación como solvente o se añade un solvente inerte adicional. Los solventes apropiados incluyen hidrocarburos aromáticos y éteres, tales como tolueno, xilenos, mesitileno, clorobencenos, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, éter de ciclopentilmetilo, metil tert-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF) y dioxano, siendo preferido el tolueno.

- 20 La reacción se lleva a cabo por lo general a reflujo, esto es, en el punto de ebullición del solvente o agente de cloración.

En una realización preferida, el compuesto de hidroxilo (VI) se recoge en un solvente, se calienta a reflujo, seguido de la adición del agente de cloración y se mantiene bajo reflujo hasta que se completa la reacción.

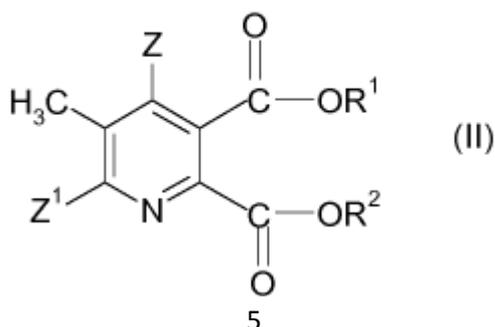
El tratamiento se puede lograr mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en el arte, tales como la eliminación del solvente y el secado por destilación azeotrópica, por ejemplo, con tolueno

- 25 Si se desea, el producto (V) se puede purificar adicionalmente, sin embargo, el producto obtenido de este modo es suficientemente puro para una conversión adicional a imidazolinonas herbicidas (VII).

Los compuestos de fórmula (V) son intermedios valiosos en síntesis orgánica. Son especialmente útiles para la conversión a compuestos de imidazolinona herbicida (VII).

- 30 El uso del compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI) se ilustra mediante un procedimiento para producir una imidazolinona herbicida de fórmula (VII) que comprende las etapas de:

(i) reacción de un compuesto de fórmula (II),



en la que

Z es hidrógeno o halógeno;

Z¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro y

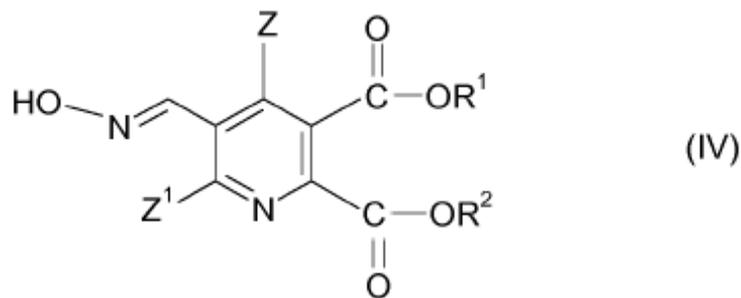
R¹, R² son independientemente alquilo C₁-C₁₀,

5 con un agente de nitrosación (III),



en la que R³ es alquilo C₁-C₈,

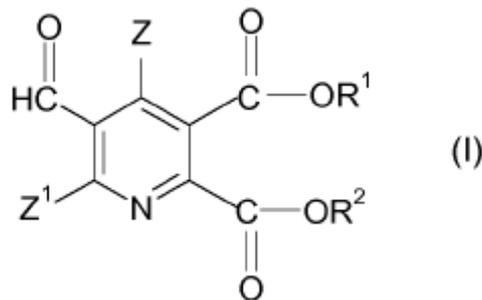
en presencia de un alcoholato de metal alcalino o metal alcalinotérreo en un solvente aprótico polar a una temperatura desde -45 a 40 °C, para obtener un compuesto de oxima (IV),



10

donde Z, Z¹, R¹ y R² son como en la fórmula (I),

(ii) reacción del compuesto de oxima (IV) con un aldehído C₁-C₁₀ alifático en presencia de un ácido a una temperatura en el intervalo desde 0 a 100 °C para obtener ácido 5-formil-piridina-2,3-dicarboxílico éster (I)



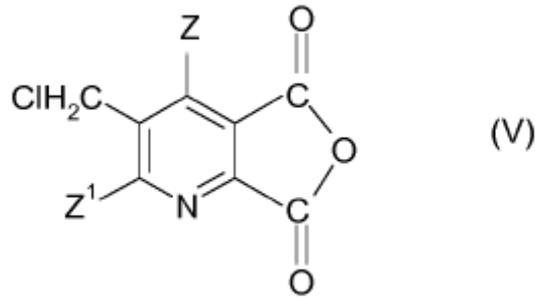
15 en la que

Z es hidrógeno o halógeno;

Z¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro y

R¹, R² son independientemente alquilo C₁-C₁₀,

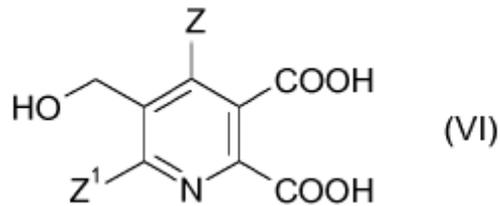
20 (iii) reducción del compuesto (I) con un complejo de hidruro de metal en un agente de dilución a una temperatura en el intervalo desde -20 a 60 °C e hidrólisis de los grupos éster del compuesto (I) para obtener el compuesto de hidroxilo (VI),



en la que

Z es hidrógeno o halógeno;

Z' es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro;

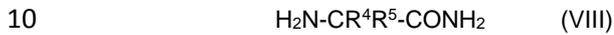


5

donde Z, Z' son como en la fórmula (V), y

(iv) tratamiento del compuesto de hidroxilo (VI) con un cloruro u oxiclорuro de fósforo o azufre para formar el anhídrido (V).

(v-a) reacción del compuesto (V) con una 2-aminoalcanocarboxamida (VIII)



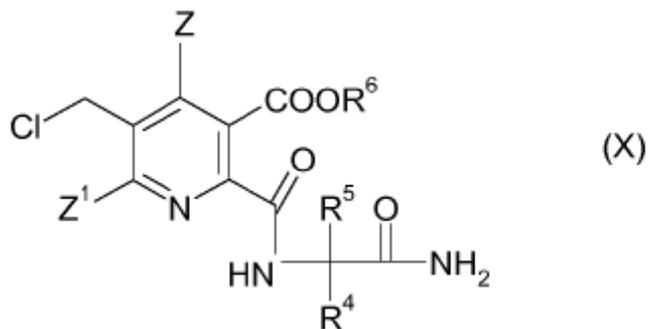
donde R⁴ y R⁵ son como en la fórmula (VII),

o

(v-b) reacción del compuesto (V) con un 2-aminoalcanocarbonitrilo (IX) (v-b1),



15 donde R⁴ y R⁵ son como en la fórmula (VII), y (v-b2) la hidrólisis del grupo nitrilo para producir la amida (X),



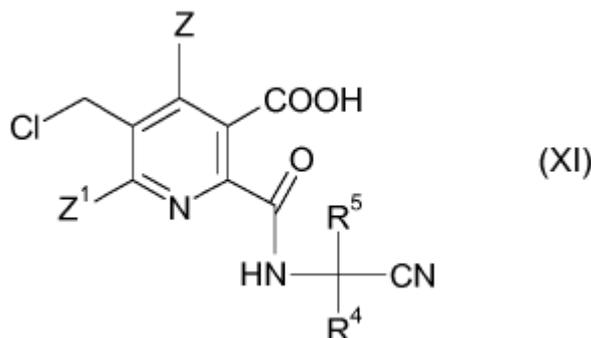
dónde

Z, Z', R⁴, R⁵, R⁶ son como se define en la fórmula (VII);

(vi) reacción del compuesto (X) con CH_3OM o $\text{MOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ (donde M es un catión de metal alcalino, preferiblemente Na o K) seguido de acidificación para formar la imidazolinona herbicida (VII).

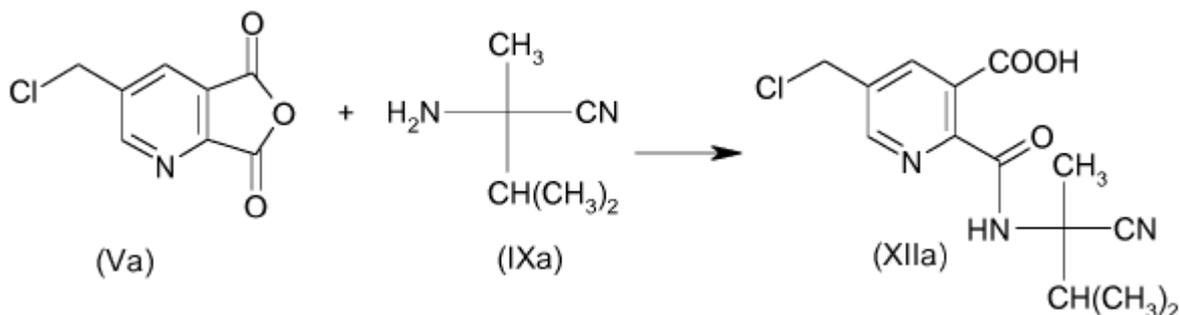
5 En una realización, la etapa (v-a) se puede llevar a cabo de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 10 del documento EPA 0 322 616. El compuesto (V), una 2-aminoalcanocarboxamida (VIII) sustituida y una amina terciaria, preferiblemente trietilamina se hacen reaccionar en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, para producir una sal de amonio (VII), que se puede acidificar en un ácido (VII).

En otra realización preferida, el compuesto (V) se hace reaccionar con un 2-aminoalcanocarbonitrilo (IX) (etapa v-b1) para formar un ácido 2-carbamoil-nicotínico (XI)



10 donde R^4 y R^5 se definen como en la fórmula (VII) que se hidroliza adicionalmente (etapa (v-b2)) para producir el compuesto amido (X).

En una realización preferida, el compuesto (Va) se hace reaccionar con 1-aminoalcanocarbonitrilo (IXa) preferido para formar el compuesto de carbonitrilo preferido (XIa):



15 Los aminonitrilos (IX) están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Generalmente se usan de 0.8 a 1.2 equivalentes de aminonitrilo (IX) por equivalente del compuesto (V), preferiblemente de 0.95 a 1.1.

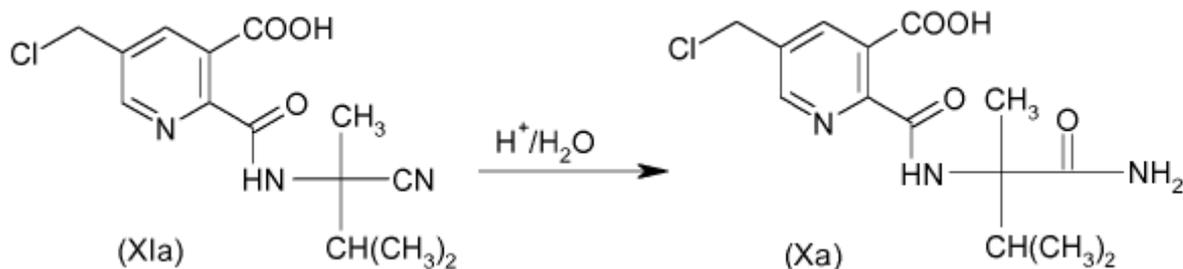
20 La reacción se lleva a cabo en un solvente que se selecciona preferiblemente de hidrocarburos aromáticos, preferiblemente tolueno, mesitilenos, hidrocarburos aromáticos clorados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, hidrocarburos clorados, tales como 1,2-dicloroetano, diclorometano, ácido acético, y mezclas de los mismos.

Si no se usa ácido acético como el solvente principal, es ventajosa la adición de 0.5 a 4 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes (en base al compuesto (V)). Otros aditivos ventajosos que mejoran la selectividad de la reacción de apertura de anillo (posición 2 frente a 3) se enumeran en el documento US 4,562,257, y comprenden piridina, 4-picolina, 2-picolina y quinolina.

25 La reacción se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 °C, preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 h.

30 En una realización preferida, el compuesto (V) se disuelve en el solvente y se lleva a la temperatura de reacción, y se añade gradualmente aminonitrilo (IX). Una vez completada la reacción y el enfriamiento, se puede aislar el compuesto de nitrilo (XI) mediante procedimientos estándar.

En una realización preferida, sin embargo, el compuesto (XI) no se aísla, sino que la mezcla de reacción se usa directamente en la siguiente etapa de hidrólisis del nitrilo, por ejemplo



5 En un procedimiento típico, un ligero exceso (por ejemplo, 1.1 a 1.5 equivalentes basados en (XI)) de un ácido mineral fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico (preferiblemente en una concentración de 30 a 98%) y agua (por ejemplo, de 2 a 10 equivalentes) a una temperatura que generalmente está en el intervalo de aproximadamente 30 a 120 °C, preferiblemente de 50 a 90 °C. La mezcla se agita adicionalmente hasta la conversión completa. El tiempo de reacción es generalmente desde 1 a 8 h, preferiblemente de 1 a 5 h.

10 El tratamiento y el aislamiento se pueden lograr mediante procedimientos estándar, tales como la precipitación a partir de una solución acuosa (por ejemplo, como su sal de amonio). En una realización preferida, la mezcla de reacción se usa directamente en la siguiente etapa de reacción.

En una etapa (vi) adicional del procedimiento de la invención se prepara un compuesto de imidazolinona herbicida (VII) por conversión del compuesto amido (X).

15 En una alternativa de la etapa (vi) el compuesto de amido (X), preferiblemente en forma de una sal de amonio (R^6 es HNR_3), se hace reaccionar con un metóxido de metal alcalino, preferiblemente $NaOCH_3$ en metanol en analogía al ejemplo 11 del documento EP 0 322 616. La suspensión resultante se mantiene a reflujo hasta la conversión completa. Después de enfriar, la mezcla se acidifica para obtener el compuesto (III) ya sea como la sal de amonio (acidificación a un pH de aproximadamente 4) o el ácido libre (acidificación a $pH \leq 2$).

20 En una realización preferida adicional, el compuesto (X), preferiblemente la mezcla de reacción de la etapa (v), se hace reaccionar con metanol (generalmente de 2 a 100 equivalentes basados en (X)) en presencia de una base acuosa (generalmente 3 a 100 equivalentes basados en (X)), la base se selecciona preferiblemente de MOH y $MOCH_3$, donde M es un catión de metal alcalino, preferiblemente Na o K, particularmente Na.

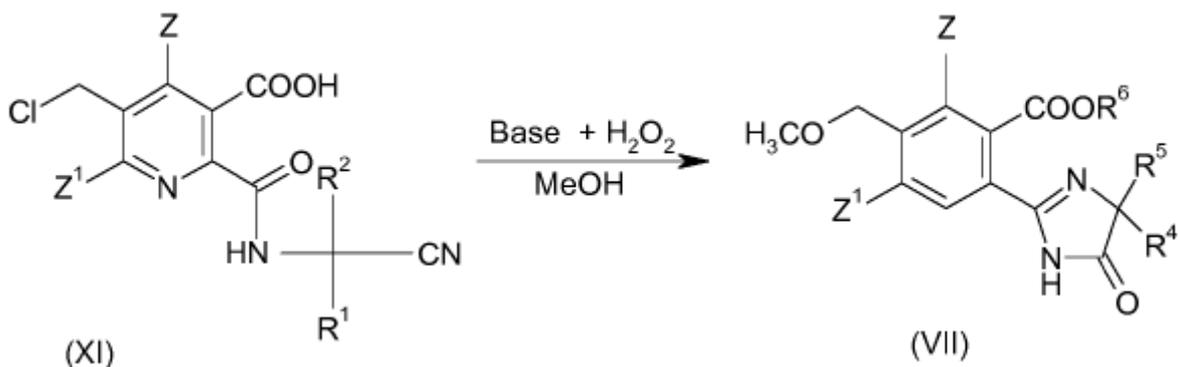
25 La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo desde 20 a 120 °C, preferiblemente de 40 a 90 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, preferiblemente a presión que se forma a la temperatura de reacción deseada. El tiempo de reacción es generalmente desde 1 a 8 h, preferiblemente desde 1 a 5 h.

30 El aislamiento del producto (VII) se puede lograr mediante procedimientos estándar. En una realización preferida, se añade agua y los solventes orgánicos se separan por destilación. El residuo se puede recoger en agua y acidificar, con lo cual precipita el compuesto (VII). Después de la filtración, el producto en bruto se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, agitando con agua o recristalización.

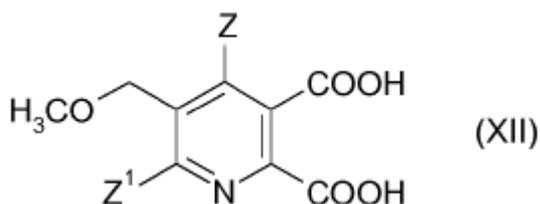
El uso de compuesto de hidroximetilo de fórmula (VII) se ilustra adicionalmente mediante un procedimiento de preparación de imidazolinonas herbicidas de fórmula (VII) que comprende las etapas de

(i)/(ii)/(iii)/(iv)/(v-b1) preparando un carbonitrilo (XI) como se describe anteriormente y

35 (v-b2)/(vi) reacción del compuesto (XI) con una base seleccionada de MOH y $MOCH_3$, donde M es un catión de metal alcalino, y H_2O_2 (acuoso) en metanol, opcionalmente seguido de acidificación



La reacción se puede llevar a cabo de manera análoga a los procedimientos descritos en el documento EP-A 0 144 595. Se describe también un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (XII)



5 donde Z, Z¹ son como en la fórmula (I),

que comprende las etapas de

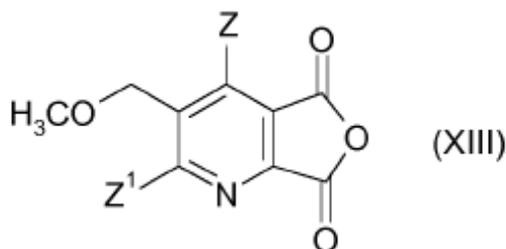
(i)/(ii)/(iii)/(iv) preparar un compuesto de fórmula (V) como se describió anteriormente, y

(v-α) reacción del compuesto (V) metanol en presencia de MOH o MOCH₃, donde M es un catión de metal alcalino, seguido de acidificación.

10 En una realización preferida (V) se disuelve en metanol (generalmente de 2 a 100 equivalentes basados en (V)), y se añade la base (generalmente de 3 a 100 equivalentes). En una realización preferida, se añade agua, preferiblemente de 5 a 200% en peso basado en la base. La base se selecciona preferiblemente de NaOH, KOH, NaOCH₃ y KOCH₃, NaOH, particularmente como una solución acuosa al 50% en peso, es especialmente preferida.

15 La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo desde aproximadamente 20 a aproximadamente 120 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 °C. La reacción generalmente se lleva a cabo a presión ambiente o a presión elevada. El tiempo de reacción es generalmente desde 1 a 8 h, preferiblemente desde 1 a 5 h.

El tratamiento y aislamiento del compuesto (XII) se puede lograr mediante medidas estándar. El compuesto (XII) se puede tratar con un agente de deshidratación, tal como anhídrido acético, para formar el anhídrido (XIII),



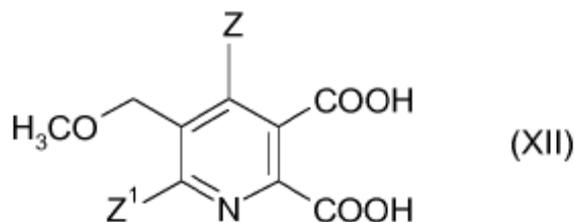
20 El anhídrido (XIII) se puede convertir en imidazolinonas herbicidas (VII) en analogía a la conversión del compuesto (V). La preparación de compuestos (VII) mediante un procedimiento respectivo es una realización adicional ilustrada. De acuerdo con esta realización, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de imidazolinona herbicida de fórmula (VII), que comprende anteriormente las etapas de:

25

(i)/(ii)/(iii)/(iv) preparación de un compuesto de fórmula (V) como se describe anteriormente,

(v-α) reacción del compuesto (V) en metanol con MOH o MOCH₃, donde M es un catión de metal alcalino, seguido de

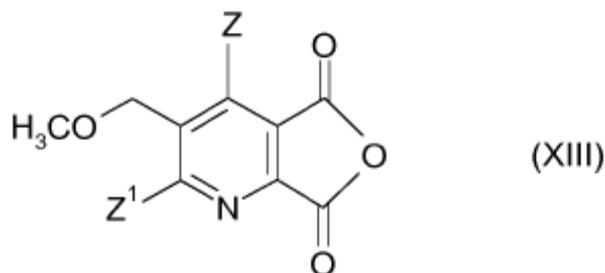
acidificación, para formar el compuesto (XII)



5

donde Z, Z¹ son como en la fórmula (I), y

(v-β) tratamiento del compuesto (XII) con un agente de deshidratación para formar el anhídrido (XIII),



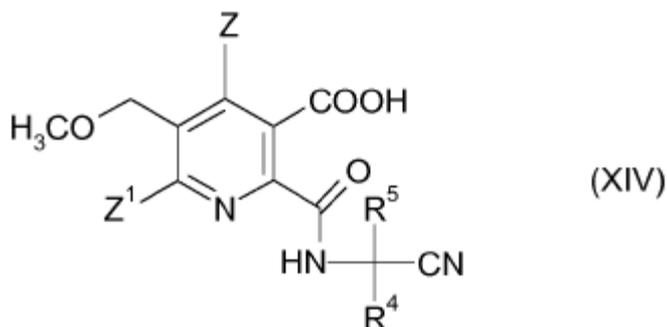
donde Z, Z¹ son como en la fórmula (II), y ya sea

10 (v-γ1) reacción de anhídrido (XIII) con aminonitrilo (IX),



donde R⁴ y R⁵ son como en la fórmula (VII),

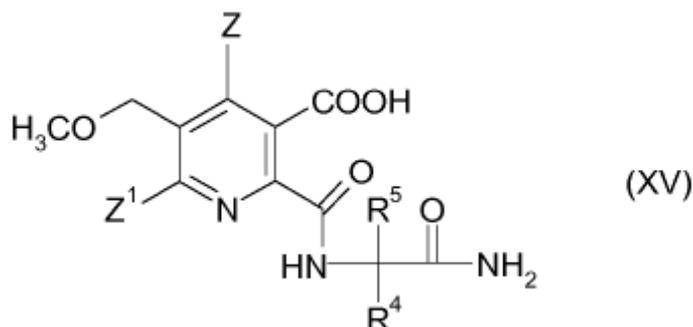
para obtener el compuesto de nitrilo (XIV),



15

donde los símbolos son como en la fórmula (VII),

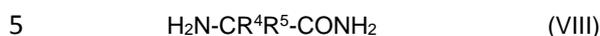
(v-γ2) hidrólisis del grupo nitrilo en el compuesto (XIV) para obtener la amida (XV),



donde los símbolos son como en la fórmula (VII),

o

(v-γb) reacción del anhídrido de (XIII) con una carboxamida amino (VIII)



donde R^4 y R^5 son como en la fórmula (VII),

para obtener amida (XV), y

(vi-α) condensación de amida (XV) para producir una imidazolinona herbicida (VII).

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitarla de ese modo.

10 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Éster butílico/metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico (mezcla)

Se mezclaron 50 g (0.24 mol) de MPDC-DME (éster dimetílico del ácido 5-metil-piridina-2,3-dicarboxílico (IIa)) a -45 °C con 27.1 g (0.26 mol) de n-BuONO en 750 ml de DMF. Después se añadieron 25.1 g (0.36 mol) de KOMe en porciones a la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura, y posteriormente se añadió a una mezcla de agua helada (2500 ml) y HCl concentrado (250 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con 200 ml de metil tert-butil éter (MTBE), las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente orgánico se eliminó posteriormente a vacío. Se obtuvieron 41.7 g de una mezcla de aproximadamente 1:1 de éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico, que tenía una pureza del 90% ($^1\text{H-RMN}$). Rendimiento: 67%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0.95 ppm (m, 6H, CH_3), 1.45 ppm (m, 4H, CH_2), 1.75 ppm (m, 4H, CH_2), 3.95 ppm (s, 2H, OCH_3), 4.0 ppm (m, 2H, OCH_2), 4.05 ppm (s, 2H, OCH_3), 4.4 ppm (m, 2H, OCH_2), 8.2 ppm (s, 2H, 2x CH), 8.35 ppm (s, 2H, 2x CH), 8.95 ppm (s, 2H, 2x $\text{CH}=\text{N}$).

Ejemplo de referencia 2

25 Éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico (mezcla)

Se mezclaron 20 g (0,1 mol) de MPDC-DME a -10 °C con 10.8 g (0.11 mol) de n-BuONO en 30 ml de DMF. Después se añadieron 7.7 g (0.14 moles) de NaOMe en porciones a la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 0.5 h a la misma temperatura y posteriormente se añadió a una mezcla de agua helada (1000 ml) y HCl concentrado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con 100 ml de MTBE, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente orgánico se eliminó posteriormente a vacío. Se obtuvieron 18.1 g de una mezcla de aproximadamente 1:1 de éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico, que tenía una pureza del 90% ($^1\text{H-RMN}$). Rendimiento: 72%.

Ejemplo de referencia 3

35 Éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico (mezcla)

5 Se mezclaron 20 g (0.1 mol) de MPDC-DME a 0 °C con 10.8 g (0.11 mol) de n-BuONO en 30 ml de DMF. Después se añadieron 7.7 g (0.14 moles) de NaOMe en porciones a la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 0.5 h a la misma temperatura y posteriormente se añadió a una mezcla de agua helada (1000 ml) y HCl concentrado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con 100 ml de MTBE, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente orgánico se eliminó posteriormente a vacío. Se obtuvieron 19.5 g de una mezcla aproximadamente 1:1 de éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico, que tenía una pureza del 90% (¹H-RMN). Rendimiento: 78%.

Ejemplo de referencia 4

10 Éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico (mezcla)

15 Se mezclaron 20 g (0.1 mol) de MPDC-DME a 20 °C con 10,8 g (0.11 mol) de n-BuONO en 30 ml de DMF. Después se añadieron 7.7 g (0.14 moles) de NaOMe en porciones a la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 0.5 h a la misma temperatura y posteriormente se añadió a una mezcla de agua helada (1000 ml) y HCl concentrado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con 100 ml de MTBE, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente orgánico se eliminó posteriormente a vacío. Se obtuvieron 16.0 g de una mezcla de aproximadamente 1:1 de éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico, que tenía una pureza del 95% (¹H-RMN). Rendimiento: 68%.

Ejemplo de referencia 5

20 Éster butílico/éster metílico del ácido 5-formil-piridina-2,3-dicarboxílico (mezcla)

25 Se agitaron 41.2 g (0.17 mol) de una mezcla de éster butílico/éster metílico del ácido 5-(hidroxiiminometil)-piridina-2,3-dicarboxílico en 252 g del ácido clorhídrico acuoso al 5 por ciento con 58.2 g (1.9 mol) de paraformaldehído en 60 °C, durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente orgánico se eliminó posteriormente a vacío. Se obtuvieron 36.6 g de una mezcla al 90 por ciento (aproximadamente 1:1) de éster butílico/éster metílico del ácido 5-formil-piridina-2,3-dicarboxílico. Rendimiento: 86%.

30 ¹H-RMN (CDCl₃):0.95 ppm (m, 6H, CH₃), 1.45 ppm (m, 4H, CH₂), 1.75 ppm (m, 4H, CH₂), 4.0 ppm (s, 2H, OCH₃), 4.05 ppm (s, 2H, OCH₃), 4.4 ppm (m, 2H, OCH₂), 4.45 ppm (m, 2H, OCH₂), 8.7 ppm (s, 2H, 2x CH), 9.25 ppm (s, 2H, 2x CH), 10.2 ppm (s, 2H, 2x CHO).

Ejemplo de referencia 6

Éster butílico/éster metílico del ácido 5-formil-piridina-2,3-dicarboxílico (mezcla) (procedimiento de un solo recipiente)

35 Se mezclaron 20 g (0.1 mol) de MPDC-DME a 0 °C con 10.8 g (0.11 mol) de n-BuONO en 30 ml de DMF. Posteriormente, se añadieron 7.7 g (0.14 mol) de NaOMe en porciones a la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 0.5 h a la misma temperatura, y posteriormente se agitó a 0 °C a 244 g de HCl acuoso al 5 por ciento, se le añadieron 31.6 g (1.5 mol) de paraformaldehído y la mezcla se agitó a 60 °C, durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente orgánico se eliminó posteriormente a vacío.

40 Se obtuvieron 16.6 g de una mezcla al 82 por ciento (aproximadamente 1:1) de éster butílico/éster metílico del ácido 5-formil-piridina-2,3-dicarboxílico. Rendimiento: 64%.

Ejemplo 1

Ácido 5-hidroximetil-piridina-2,3-dicarboxílico

45 Se añadieron 10 g (0.04 mol) de una mezcla de 90% de 5-formil-piridina-2,3-dicarboxilato de éster butílico/éster metílico a 0 °C a una solución de borohidruro sódico de calidad técnica (Sigma-Aldrich) en 100 ml de agua, y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después, el valor del pH se ajustó a 2 con HCl 2 N bajo enfriamiento, el agua se evaporó al vacío, y el residuo se secó dos veces de forma azeotrópica con 100 ml de tolueno. El producto aislado todavía contiene sal y es 30 por ciento según ¹H-/¹³C-RMN. Rendimiento: 85%.

¹H-RMN (DMSO-d₆):4.65 ppm (s, 2H, CH₂), 6.6 ppm (s, 1H, OH), 8.35 ppm (s, 1H, CH), 8.75 ppm (s, 1H, CH).

50

Ejemplo de referencia 7

Anhídrido del ácido 5-clorometil-piridina-2,3-dicarboxílico (3-clorometil-furo [3,4-b] piridin-5,7-diona) (Va)

- 5 Se disolvieron 5 g (0.008 moles) del ácido 5-hidroximetil-piridina-2,3-dicarboxílico (30 por ciento) en 20 ml de tolueno y se calentó a reflujo. Posteriormente, se añadieron 9.1 g (0.08 mol) de cloruro de tionilo. Después de 3 h a reflujo, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a vacío, el residuo se secó dos veces de forma azeotrópica con 40 ml de tolueno, se recogió en 40 ml de tolueno caliente y el tolueno se separó por destilación al vacío.

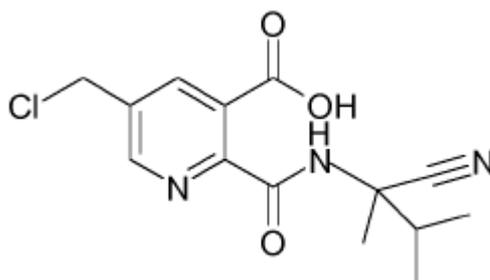
Se obtuvieron 0.8 g de anhídrido del ácido 5-clorometil-piridina-2,3-dicarboxílico con una pureza del 90% (¹H-RMN). Rendimiento: 48%.

¹H-RMN (CDCl₃): 4.8 ppm (s, 2H, CH₂), 8.45 ppm (s, 1H, CH) 9.2 ppm (s, 1H, CH).

10 Ejemplo de referencia 8

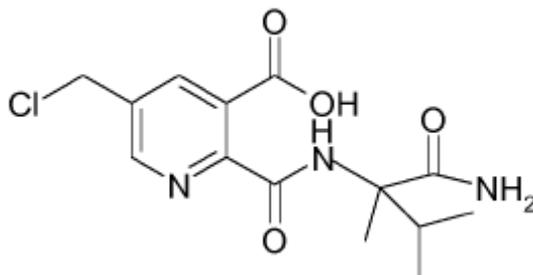
Síntesis de imazamox (Vila)

(a) Síntesis de carbonitrilo (XIa)



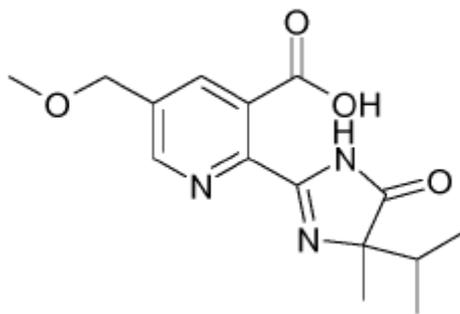
- 15 Se cargaron 9.6 g (48 mmol) de anhídrido (Va), 40.0 g (435 mmol) de tolueno y 6.7 g (112 mmol) del ácido acético en un reactor y se calentaron hasta 69 °C. Se añadieron 7.2 g (51 mmol) de α-amino-1,2-dimetil butironitrilo (Va) durante 25 minutos a una temperatura entre 72 °C y 76 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos adicionales a 75 °C. Después de enfriar, la mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

(b) Síntesis del ácido 2-[(1-carbamoil-1,2-dimetilpropil)carbamoil]-5-clorometil nicotínico (Xa)



- 20 A 14.9 g (48 mmol) de nitrilo (XI) (de la etapa (a)), se le añadieron 6.0 g (59 mmol) del ácido sulfúrico (98%) a 69 °C a 80 °C en 5 min. Se añadieron 4.1 g (228 mmol) de agua a 70°C a 78°C y la agitación continuó a 69°C durante 5 h. El producto emergente forma un aceite insoluble en tolueno. La mezcla de reacción se usó sin trabajar en la siguiente etapa.

(c) Síntesis de imazamox (Vila)



A 15.7 g (48 mmol) del compuesto amido (Xa) (mezcla de reacción de la etapa (b)) se le añadieron 94 g (2,94 mol) de metanol a 65°C y posteriormente 42 g (525 mmol) de NaOH (50% en agua). La solución se convirtió en una suspensión, y la agitación se continuó durante 90 minutos adicionales.

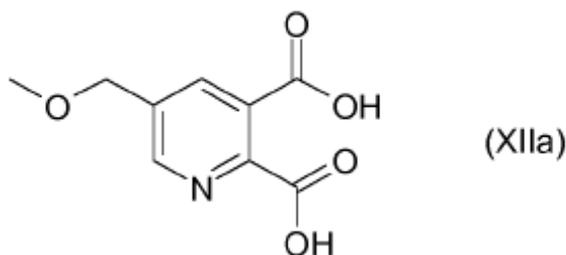
- 5 Se añadieron 80 g de agua y los solventes se eliminaron a 50 °C y 80-8 mbar. El residuo se disolvió en agua y la solución básica se acidificó con 29 g del ácido sulfúrico (98%). Imazamox precipitó a partir de pH 4. La suspensión se filtró a temperatura ambiente y se lavó con 100 ml de agua.

Rendimiento: 16.5 g (82% de pureza, 44 mmol, 92%)

La pureza se mejoró a > 95% (HPLC) agitando el producto crudo con agua.

10 Ejemplo de referencia 9

Síntesis del ácido 5-metoximetil-piridina-2,3-dicarboxílico (XIIa)



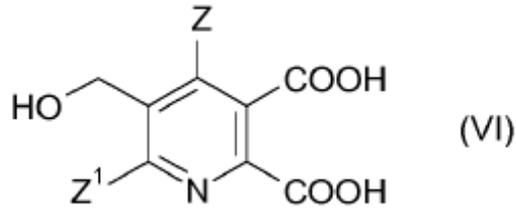
- 15 Se disolvieron 7.0 g (35 mmol) de anhídrido del ácido 5-clorometil-piridina-2,3-dicarboxílico (Va) en 165 g (5.16 mol) de metanol a temperatura ambiente, causando la formación de monoésteres. Se añadieron lentamente 14 g (350 mmol) de NaOH (50% en agua), después de lo cual la temperatura subió a 50°C y el carboxilato comenzó a precipitar. La agitación se continuó durante 5 h adicionales a 65 °C.

Los solventes se eliminaron entonces al vacío, y el residuo sólido se disolvió en 53 g de agua y se acidificó con 19 g del ácido sulfúrico (98%) hasta pH = 1.5. La solución acuosa se extrajo tres veces con 90 g de THF a 40 °C y las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad.

- 20 Rendimiento: 7.4 g (32 mmol, 90%)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI),

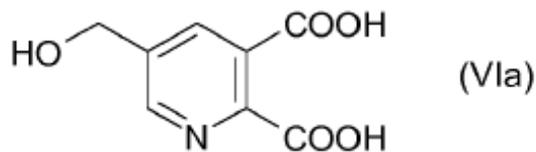


en la que

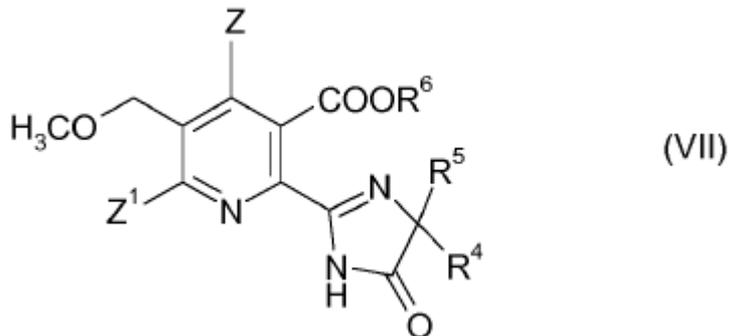
5 Z es hidrógeno o halógeno;

Z¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro.

2. El compuesto de hidroximetilo según la reivindicación 1, donde el compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI) es un compuesto de hidroximetilo de fórmula (VIa)



10 3. El uso de un compuesto de hidroximetilo (VI) según la reivindicación 1 como un intermedio en la síntesis de imidazolinonas herbicidas de fórmula (VII).



en la que

Z, Z¹ son como se definen en la fórmula (VI) en la reivindicación 1;

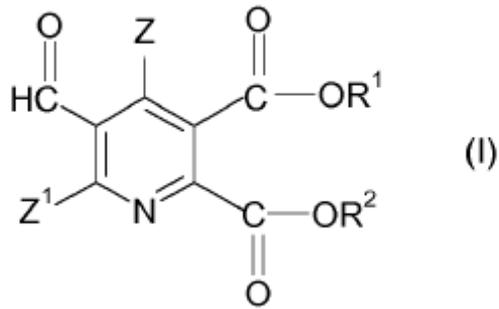
15 R⁴ es alquilo C₁-C₄;

R⁵ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con el átomo al que están unidos, representan un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con metilo; y

R⁶ es hidrógeno o un catión.

20 4. El uso según la reivindicación 3, donde el compuesto de hidroximetilo (VI) es un compuesto de hidroximetilo (VIa) como se define en la reivindicación 2.

5. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI) como se define en la reivindicación 1, que comprende la etapa de reducción del compuesto (I),

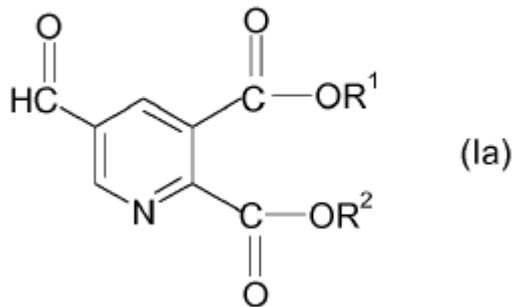


en la que

Z, Z' son como se definen en la fórmula (VI) en la reivindicación 1; y

R¹, R² son independientemente alquilo C₁-C₁₀,

- 5 con un complejo de hidruro de metal en un agente de dilución a una temperatura en el intervalo desde -20 a 60 °C y la hidrólisis de los grupos éster del compuesto (I) para obtener el compuesto de hidroximetilo de fórmula (VI).
6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde el compuesto hidroximetilo de fórmula (VI) es un compuesto hidroximetilo de fórmula (VIa) como se define en la reivindicación 2, y donde el compuesto de formilo (I) es un compuesto de formilo (Ia),



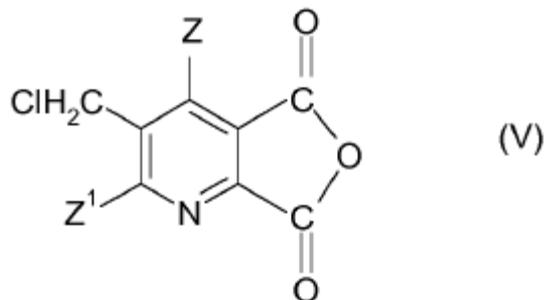
10

en la que

R¹, R² son independientemente Me o Bu.

7. El procedimiento según la reivindicación 5 o 6, donde el complejo de hidruro de metal es LiBH₄, NaBH₄, KBH₄, LiAlH₄, NaAlH₄ o KAlH₄.

- 15 8. Un procedimiento de fabricación de anhídrido del ácido 5-clorometil-piridina-2,3-dicarboxílico (V),

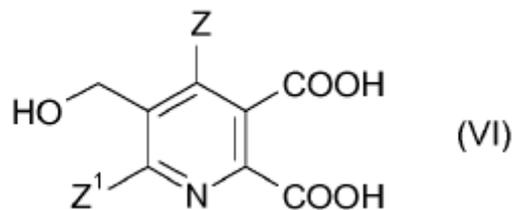


en la que

Z es hidrógeno o halógeno;

Z¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro,

donde un compuesto de hidroximetilo (VI),

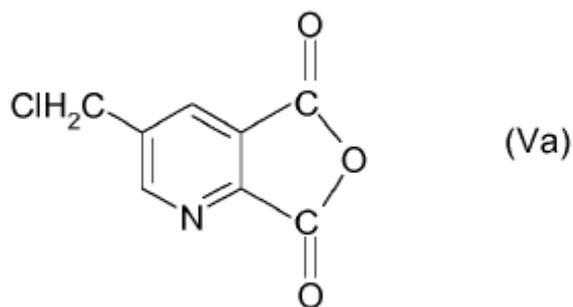


en el que

5 Z, Z¹ son como se define en la fórmula (V),

se trata con un cloruro u oxiclورو de fósforo o azufre para formar el anhídrido (V).

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de hidroximetilo (VI) es un compuesto de hidroximetilo (VIa) como se define en la reivindicación 2, y donde el anhídrido (V) es un anhídrido (Va)



10 10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde el cloruro u oxiclورو de fósforo o azufre es SOCl₂, SO₂Cl₂, PCl₃, PCl₅ o POCl₃.