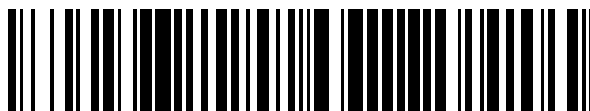


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 927**

51 Int. Cl.:

C07D 213/803 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2015 PCT/US2015/039411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16007532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2015 E 15819477 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3166928**

54 Título: **Proceso para la preparación de ácidos 3-hidroxipicolínicos**

30 Prioridad:

08.07.2014 US 201462021868 P

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

10.10.2019

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268, US**

72 Inventor/es:

RENGA, JAMES M.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 927 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

Proceso para la preparación de ácidos 3-hidroxipicolínicos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

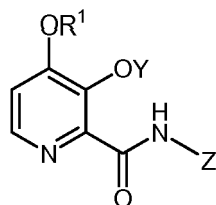
- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 62/021,868 presentada el 8 de julio de 2014, que se incorpora de forma expresa por referencia en la presente memoria.

Campo

La presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos. Más en particular, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos a partir de furanos 2-sustituídos.

10 Antecedentes

La patente de Estados Unidos número 6,521,622 B1 y las solicitudes de Estados Unidos números de serie 61/747,723 y 14/142,183, cuyas descripciones describen, entre otros, ciertos compuestos de amida aromáticos heterocíclicos de Fórmula general

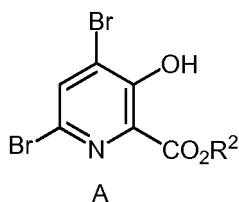


- 15 y su uso como fungicidas.

Estas descripciones también describen la preparación de ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos como intermediarios clave en la preparación de estas amidas aromáticas heterocíclicas. Por tanto, sería de utilidad tener rutas de proceso eficaces y escalables para ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos a partir de materias primas asequibles.

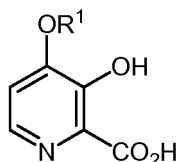
Compendio

- 20 La presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula A



donde R² es un alquilo C₁-C₄.

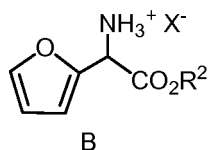
El compuesto de Fórmula A es útil en procesos para preparar ácidos 4-alcoxi-3-hidroxipicolínicos de Fórmula



- 25 donde R¹ es un alquilo C₁-C₃.

El compuesto de Fórmula A se prepara en un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) crear una mezcla añadiendo un agente de bromación, una base y agua al compuesto de Fórmula B

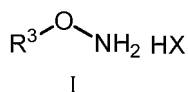


donde X es Cl o Br, y R² es un alquilo C₁-C₄; y

b) aislar el compuesto de Fórmula A de la mezcla.

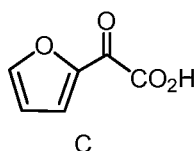
El compuesto de Fórmula B se prepara en un proceso que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) crear una primera mezcla combinando juntos una sal hidrohaleuro de O-alquilhidroxilamina de la Fórmula I

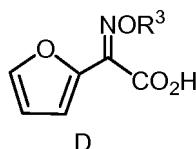


donde X es Cl o Br, y R³ es un alquilo C₁-C₄;

una base, un disolvente y el compuesto de Fórmula C;



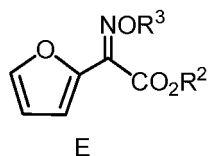
- 10 b) aislar un compuesto de Fórmula D de la primera mezcla



donde R³ es un alquilo C₁-C₄;

c) mezclar el compuesto de Fórmula D con un alcohol y un compuesto ácido o compuesto formador de ácido y luego calentar para formar una segunda mezcla; y

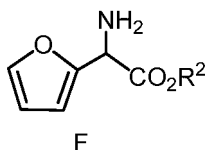
- 15 d) aislar un compuesto de Fórmula E de la segunda mezcla



donde R² y R³ son independientemente un alquilo C₁-C₄;

e) añadir un agente reductor al compuesto de Fórmula E para formar una tercera mezcla;

f) aislar un compuesto de Fórmula F de la tercera mezcla.



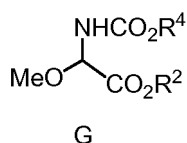
donde R^2 es un alquilo C_1-C_4 ;

g) añadir un ácido mineral al compuesto de Fórmula F para formar una cuarta mezcla; y

h) aislar el compuesto de Fórmula B de la cuarta mezcla.

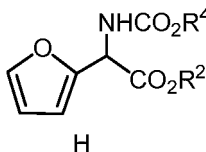
5 El compuesto de Fórmula B puede prepararse también en un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) crear una primera mezcla combinando juntos furano, un ácido de Lewis y el compuesto de Fórmula G



donde R^2 es un alquilo C_1-C_4 y R^4 es un grupo escindible por ácido seleccionado de un alilo, un bencilo o un grupo alilo o bencilo sustituido;

10 b) aislar un compuesto de Fórmula H de la primera mezcla

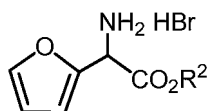


donde R^2 y R^4 son como se define en a);

c) añadir un ácido mineral al compuesto de Fórmula H para formar una segunda mezcla; y

15 d) aislar el compuesto de Fórmula B de la segunda mezcla. En algunas formas de realización, el ácido de Lewis usado en el proceso es trifluoruro de boro - eterato. En algunas formas de realización, el grupo escindible por ácido es un grupo bencilo. Y en algunas formas de realización, el ácido fuerte usado en el proceso es al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

Otro aspecto de la presente descripción es un intermedio novedoso producido en el presente proceso, a saber, el compuesto que consiste en:



20

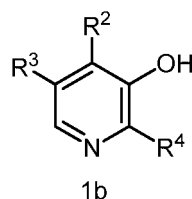
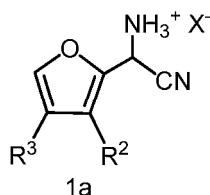
donde R^2 es un alquilo C_1-C_4 .

Descripción detallada

25 Los términos “aislado”, “aislar” o “aislamiento” tal como se usan en el presente documento se refieren a separar parcial o totalmente el producto deseado de otros componentes de una mezcla de proceso químico finalizado usando métodos convencionales tales como, aunque sin quedar limitados a, filtración, extracción, destilación, cristalización, centrifugación, trituración, separación de fases líquido-líquido u otros métodos conocidos por los habitualmente expertos en la técnica. El producto aislado puede tener una pureza que varía de $\leq 50\%$ a $\geq 50\%$, y puede purificarse hasta un nivel de pureza mayor usando métodos de purificación convencionales. El producto aislado también puede usarse en una etapa de proceso subsiguiente con o sin purificación.

30 Se han preparado sales de halogenuro de ciano(furan-2-il)metanamino de Fórmula 1a y se han usado como

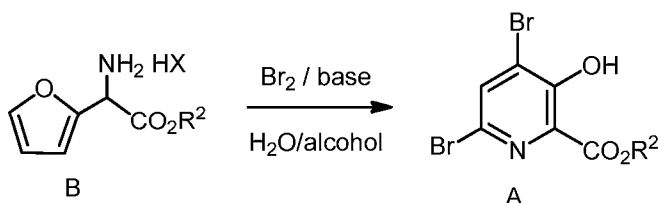
intermedios en la preparación de 3-hidroxipicolinonitrilos y 3-hidroxipicolinoamidas de Fórmula 1b como se describe en *Acta Chem. Scand.* **19** (1965), pág. 1 147-1152,



donde X es Cl, R² es H o metilo, R³ es H o 2-propilo, y R⁴ es CN o C(O)NH₂.

5 A. Preparación de Compuesto de Fórmula A

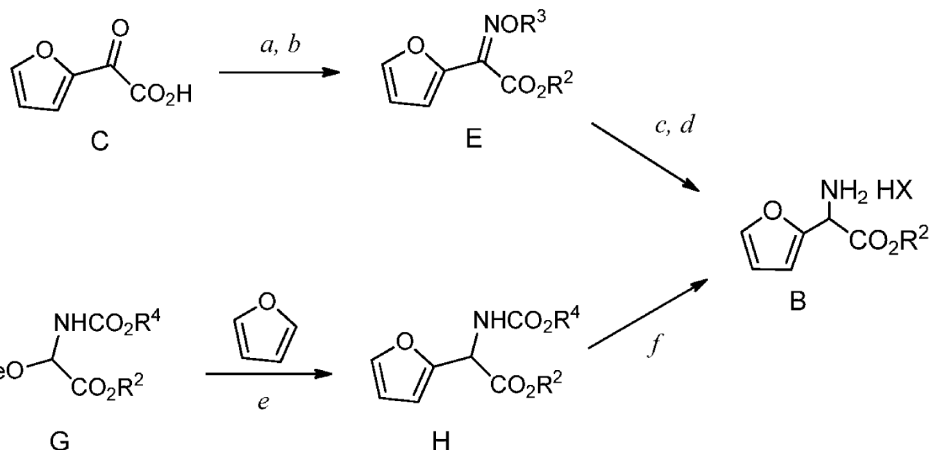
En el proceso descrito en el presente documento, se preparan ésteres 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato de Fórmula A a partir de sales hidrohalegenuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de alquilo de Fórmula B en una etapa química usando una reacción de bromación-transposición. El compuesto de furano de partida de Fórmula B, ya sea la sal HCl o HBr y donde R² representa un alquilo C₁-C₄, se trata con un agente de bromación adecuado tal como bromo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o N-bromosuccinimida. La reacción se lleva a cabo preferiblemente usando aproximadamente 4 equivalentes molares de bromo. Puede ser conveniente usar un exceso del agente de bromación tal como un 5%, 10% o 15% de exceso molar, para garantizar que la reacción transcurre hasta finalización.



Se usa una base en la reacción y puede seleccionarse de acetato de sodio, o acetato de potasio o similares. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente prótico o medio de reacción tal como agua, o mezclas de agua y un alcohol, tal como metanol o etanol. La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Tras completarse la adición del agente de bromación, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita a esta durante 15-48 horas. Después de completarse la reacción, el producto deseado se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

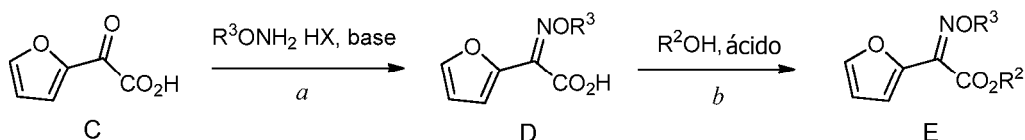
La sal hidrohalegenuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de alquilo de Fórmula B puede prepararse por dos procesos químicos mostrados en el Esquema 1. En la Ruta A, primero se convierte ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (Fórmula C) en el éster de O-alquil oxima de Fórmula E (etapas químicas a y b), como se describe en *Chemical Research in Toxicology*, 24(5) 706-717 (2011) y en la solicitud de patente internacional PCT 2005111001 (2005), y a continuación se convierte E en la sal halogenuro de Fórmula B (etapas químicas c y d). En la Ruta B, el 2-metoxi-2-(N-carboxialquilamino)acetato de alquilo de Fórmula G se acopla con furano, como se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(11), 3551-3564 (2012), para producir el furano 2-sustituido de Fórmula H (etapa química e) que luego se convierte en la sal halogenuro de Fórmula B (etapa química f).

Esquema 1

Ruta A

A. Preparación de Compuesto de Fórmula B - Ruta A

El éster de O-alquil oxima de Fórmula E se prepara (etapas químicas *a* y *b*) combinando primero juntos una sal hidrohlogenuro de O-alquil hidroxilamina, ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (Fórmula C), una base y un disolvente, y calentando la mezcla resultante para producir el ácido de oxima de Fórmula D. En esta reacción pueden usarse de uno a aproximadamente tres equivalentes molares de la sal hidrohlogenuro de O-alquil hidroxilamina (R^3 es un alquilo C_1-C_4) y de aproximadamente dos a aproximadamente seis equivalentes molares de la base. Bases adecuadas incluyen trialkilaminas, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, y similares. Disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol. La presente reacción se lleva a cabo típicamente con agitación suficiente para mantener una mezcla esencialmente uniforme de los reaccionantes y requiere generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, para proceder hasta la finalización.

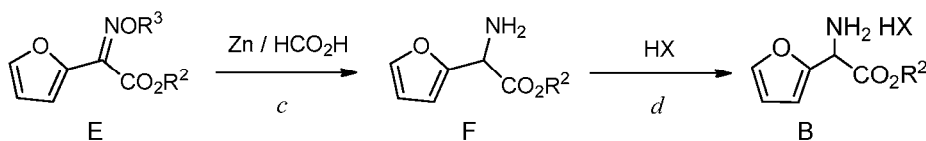


La reacción se lleva a cabo normalmente a entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 85 °C, preferiblemente entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 65 °C. Después de completarse la reacción, el ácido de oxima de Fórmula D se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

El ácido de O-alquil oxima de Fórmula D se convierte entonces en el éster de Fórmula E por esterificación en un disolvente a base de alcohol en presencia de un ácido o un compuesto formador de ácido. Disolventes a base de alcohol adecuados incluyen alcoholes C_1-C_4 tales como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol y 1-butanol. Ácidos adecuados incluyen ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico anhidro, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, y compuestos formadores de ácido adecuados incluyen halogenuros de ácido carboxílico tales como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o bromuro de propionilo, y similares. Pueden usarse de 0,01 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares del ácido o compuesto formador de ácido. La reacción se lleva a cabo normalmente a entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 85 °C, preferiblemente entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 48 horas, preferiblemente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. Después de completarse la reacción, el éster de oxima de Fórmula E se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

El éster de O-alquil oxima de Fórmula E se convierte entonces en el aminoéster de Fórmula F por reducción con polvo de cinc (etapa química *c*). Esta reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente a base de alcohol que contiene ácido fórmico acuoso al 50%. Relaciones en volumen adecuadas del disolvente a base de alcohol a ácido fórmico acuoso al 50% son de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. Disolventes a base de alcohol adecuados incluyen alcoholes C_1-C_4 tales como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol y 1-butanol, preferiblemente, puede usarse metanol. Normalmente se usan de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares de polvo de cinc y la reducción se lleva a cabo normalmente a 0-10 °C durante 0,5 a aproximadamente 2 horas y luego a temperatura ambiente durante

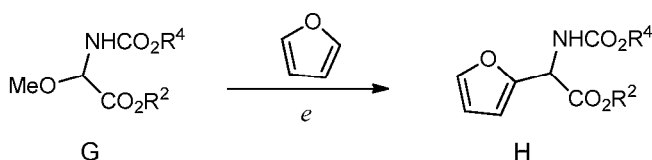
aproximadamente 12 a aproximadamente 48 horas. Después de completarse la reacción, el aminoéster F se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.



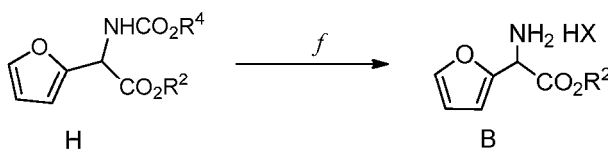
El aminoéster F se convierte entonces en la sal halogenuro de Fórmula B por tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. Pueden usarse de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes molares del ácido fuerte y pueden añadirse a una solución de aminoéster F en un disolvente inmiscible en agua tal como dietil éter, metil t-butil éter, 2-metilfurano, dioxano y similares. El ácido fuerte se usa normalmente en una forma anhidra tal como una solución en un disolvente no acuoso tal como, por ejemplo, ácido acético o dioxano. El ácido fuerte puede añadirse también al proceso en forma de un gas o un líquido puro. El ácido fuerte se añade normalmente al aminoéster F a aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, y la mezcla resultante se lleva a cabo durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 horas a temperatura ambiente. La sal halogenuro B se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.

B. Preparación de Compuesto de Fórmula B - Ruta B

Usando la Ruta B (Esquema 1), se acopla el derivado de 2-metoxiaminoácido de Fórmula G con furano en presencia de un ácido de Lewis para proporcionar el furano 2-sustituido de Fórmula H. El compuesto de Fórmula G, donde R² es un alquilo C₁-C₄ y R⁴ es un grupo escindible por ácido seleccionado de alilo, bencilo o un grupo alilo o bencilo sustituido, se coloca en un disolvente y se trata a continuación a temperatura ambiente con el ácido de Lewis, seguido inmediatamente de la adición de furano. Disolventes adecuados para su uso en esta reacción incluyen dietil éter, metil t-butil éter, 2-metil furano, dioxano, y similares. Ácidos de Lewis adecuados incluyen trifluoruro de boro – eterato, tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, y similares. Con respecto al compuesto G, en esta reacción de acoplamiento se usan típicamente de aproximadamente 1,0-2,0, preferiblemente de aproximadamente 1,2-1,7, equivalentes molares del ácido de Lewis y de aproximadamente 2,0-6,0, preferiblemente de aproximadamente 3,0-5,0, equivalentes molares de furano. La reacción se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 48 horas, preferiblemente durante aproximadamente 18 a aproximadamente 32 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el furano 2-sustituido de Fórmula H se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.



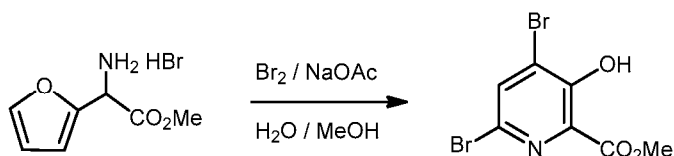
El compuesto de Fórmula H se convierte en el compuesto de Fórmula B por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, a temperatura ambiente en un disolvente de ácido carboxílico polar tal como ácido acético, ácido propiónico, y similares. Pueden usarse de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 7,0, preferiblemente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, equivalentes molares del ácido fuerte. La reacción se lleva a cabo durante aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el furano 2-sustituido de Fórmula B se recupera empleando técnicas convencionales de aislamiento y purificación.



Los siguientes ejemplos se presentan para ilustra la descripción.

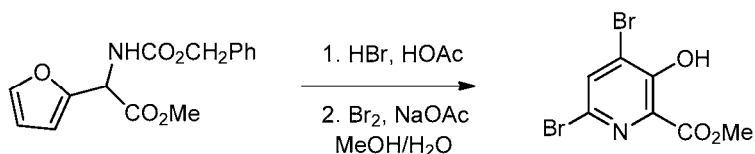
Ejemplos

Ejemplo 1a. 4,6-Dibromo-3-hidroxipicolinato de metilo



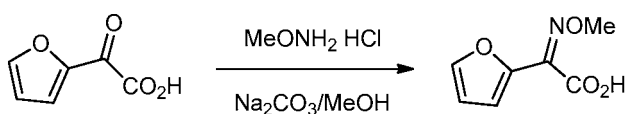
- 5 A una solución agitada magnéticamente de hidrobromuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo (0,84 g, 3,56 mmol) y acetato de sodio (1,255 g, 15,30 mmol) en 40 ml de agua a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromo (0,788 ml, 15,30 mmol) en 10 ml de MeOH durante 30 min. Después de calentar hasta temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el sólido blanco se lavó con agua. La eliminación del disolvente dio 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato de metilo (577 mg, 1,837 mmol, 51,6% de rendimiento) como un sólido blanco; P.f. 180-181 °C (recristalizado en heptano). RMN de ^1H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 11,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,07 (s, 3H); RMN de ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d) δ 168,74, 156,02, 136,85, 130,14, 129,92, 124,67, 53,84. HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{NO}_3]^+$, 308,8636; encontrado, 308,8638.
- 10

Ejemplo 1b. 4,6-Dibromo-3-hidroxipicolinato de metilo



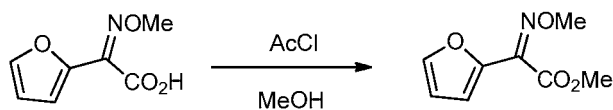
- 15 A bromuro de hidrógeno al 33% en peso agitado magnéticamente (10,00 ml, 55,2 mmol) en ácido acético se añadió 2-(((benziloxy)carbonil)amino)-2-(furan-2-il)acetato de metilo (2,89 g, 10 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 150 ml de éter anhidro para dar 2,34 g de un sólido gris. A una solución agitada magnéticamente de este sólido gris y acetato de sodio (3,53 g, 43,0 mmol) en 100 ml de agua a 0 °C se añadió, gota a gota, una solución de bromo (2,215 ml, 43,0 mmol) en 20 ml de MeOH durante 30 min. Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través un embudo de vidrio sinterizado. El sólido blanquecino se disolvió en 75 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 5 ml de una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y 5 ml de una solución acuosa saturada de NaCl , y se secó (MgSO_4). La eliminación del disolvente dio 4,6-dibromo-3-hidroxipicolinato de metilo (1,43 g, 4,32 mmol, 43,2% de rendimiento) como un sólido blanquecino; P.f. 179-180 °C (recristalizado en heptano). RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11,36 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,07 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 2a. Ácido 2-(furan-2-il)-2-(metoximino)acético



- 25 Una mezcla agitada magnéticamente de ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (5,0 g, 35,7 mmol), hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (5,96 g, 71,4 mmol) y Na_2CO_3 (15,13 g, 143 mmol) en 100 ml de MeOH se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl concentrado lentamente hasta que se obtuvo un pH de 2-3. La mayor parte del disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con 50 ml de agua y 100 ml de éter. Se añadió de nuevo HCl concentrado para dar un pH de 2-3. La fase acuosa se extrajo con 2x50 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de una solución saturada de NaCl , se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó dando 6,58 g de ácido 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino)acético bruto como un aceite viscoso (cristales formados en reposo).
- 30

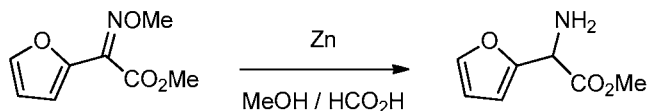
Ejemplo 2b. 2-(Furan-2-il)-2-(metoxiimino)acetato de metilo



- 35 El ácido 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino)acético bruto (Ejemplo 2a) se disolvió en 100 ml de MeOH y se añadió a una solución de cloruro de acetilo (3,82 ml, 53,5 mmol) en 50 ml de MeOH. Después de llevar a reflujo durante 16 horas, se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y el producto bruto se añadió a 100 ml de EtOAc y 20 ml de agua.

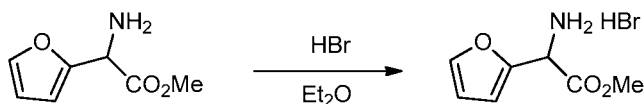
La fase orgánica se lavó con 20 ml de una solución saturada de NaCl, se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó para dar 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino)acetato de metilo (6,35 g, 32,9 mmol, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto es una mezcla 4:1 de isómeros por RMN de ^1H . Isómero mayoritario: RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,53 (dd, $J = 1,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 3,5, 0,6$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); RMN de ^{13}C (101 MHz, Cloroformo-d) δ 162,77, 144,82, 143,80, 142,47, 119,34, 111,78, 63,95, 53,10, HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4]^+$, 183,0532; encontrado, 183,0539.

Ejemplo 2c. 2-Amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo



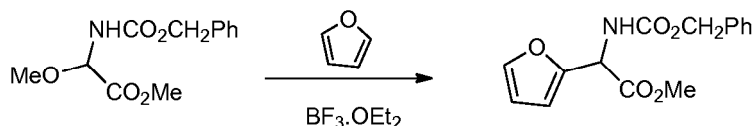
A una solución agitada magnéticamente de 2-(furan-2-il)-2-(metoxiimino)acetato de metilo (17,50 g, 96 mmol) en 300 ml de MeOH se añadieron 200 ml de una solución de ácido fórmico al 50% en agua. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo) y se añadió polvo de cinc (18,74 g, 287 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el tapón se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo amarillo se disolvió en 50 ml de agua, se basificó hasta pH 10 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con 3x100 ml de EtOAc. Después de secar (MgSO_4) los extractos orgánicos, la eliminación del disolvente dio 10,2 g de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo como un líquido naranja.

Ejemplo 2d. Hidrobromuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo



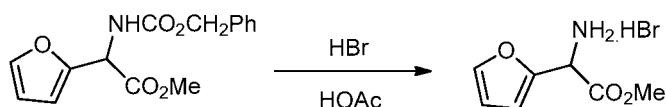
El 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo bruto (Ejemplo 2c) se disolvió en 350 ml de éter anhidro y con agitación magnética rápida, se añadieron 10 ml de HBr al 33% en peso lentamente mediante jeringa. Después de agitar durante 30 minutos, la filtración seguida de secado al aire dio hidrobromuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo (12,35 g, 51,8 mmol, 54,2% de rendimiento) como un sólido blanquecino: P.F. 141-142 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 2H), 7,81 (dd, $J = 1,8, 0,7$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 3,3, 1,9$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,77 (s, 3H); RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d₆) δ 167,44, 145,49, 145,06, 112,14, 111,70, 53,98, 49,73.

Ejemplo 2e. 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il)acetato de metilo



A una solución agitada magnéticamente de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metoxiacetato de metilo (10,89 g, 43 mmol) en 100 ml de éter anhidro a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió trifluoruro de boro – eterato (8,72 ml, 68,8 mmol) seguido de la adición gota a gota de furano (12,51 ml, 172 mmol) durante 2 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se añadió lentamente a 100 ml de una solución acuosa, saturada y fría de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con 3x50 ml de EtOAc, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó dando 12,7 g de un aceite incoloro. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexano dio 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il)acetato de metilo (9,75 g, 33,0 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido blanco; P.f. 80-81 °C. RMN de ^1H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7,35 (m, 6H), 6,35 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H); RMN de ^{13}C (151 MHz, Cloroformo-d) δ 169,30, 155,43, 148,62, 142,92, 136,03, 128,54, 128,25, 128,16, 110,69, 108,64, 67,28, 53,08, 51,97. HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5]^+$, 289,0950; encontrado, 289,0942.

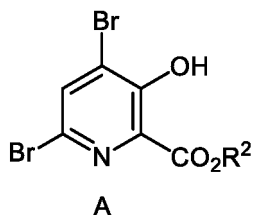
Ejemplo 2f. Hidrobromuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo



5 A bromuro de hidrógeno al 33% en peso agitado magnéticamente de (2,00 ml, 11,04 mmol) en ácido acético se añadió 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(furan-2-il)acetato de metilo (579 mg, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 25 ml de éter anhidro dando hidrobromuro de 2-amino-2-(furan-2-il)acetato de metilo (468 mg, 1,983 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido gris. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 2H), 7,81 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

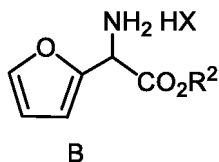
1. Un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula A



donde R² es un alquilo C₁-C₄;

5 que comprende las siguientes etapas:

a) crear una mezcla añadiendo un agente de bromación y agua al compuesto de Fórmula B



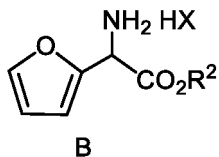
donde X es Cl o Br, y R² es un alquilo C₁-C₄; y

b) aislar el compuesto de Fórmula A de la mezcla.

10 2. El proceso de la reivindicación 1, donde el agente de bromación es bromo.

3. El proceso de la reivindicación 1, que adicionalmente incluye una base.

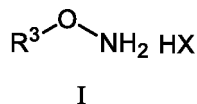
4. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula B



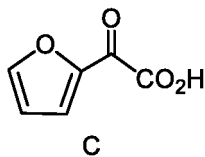
donde X es Cl o Br, y R² es un alquilo C₁-C₄;

15 se prepara por un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) crear una primera mezcla combinando juntos una sal hidrohalegeno de O-alquilhidroxilamina de Fórmula I, una base, y un compuesto de Fórmula C y calentar la primera mezcla

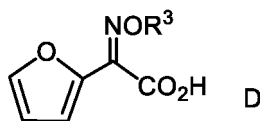


donde X es Cl o Br, y R³ es un alquilo C₁-C₄;



20

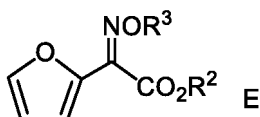
b) aislar un compuesto de Fórmula D de la primera mezcla



donde R³ es un alquilo C₁-C₄;

c) mezclar un compuesto de Fórmula D con un alcohol y un compuesto ácido o compuesto formador de ácido y calentar para formar una segunda mezcla;

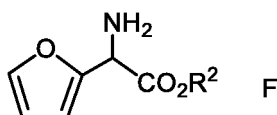
5 d) aislar un compuesto de Fórmula E de la segunda mezcla



donde R² y R³ son independientemente un alquilo C₁-C₄;

e) añadir un agente reductor al compuesto de Fórmula E para formar una tercera mezcla;

f) aislar un compuesto de Fórmula F de la tercera mezcla



10

donde R² es un alquilo C₁-C₄;

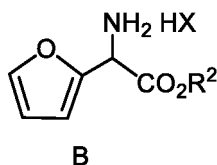
g) añadir un ácido halogenhídrico al compuesto de Fórmula F para formar una cuarta mezcla; y

h) aislar el compuesto de Fórmula B de la cuarta mezcla.

5. El proceso de la reivindicación 4, donde el agente reductor es cinc metálico.

15 6. El proceso de la reivindicación 4, donde el ácido halogenhídrico está seleccionado de ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

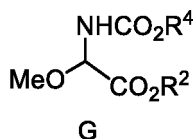
7. El proceso de la reivindicación 4, donde el compuesto de Fórmula B



donde X es Cl o Br, y R² es un alquilo C₁-C₄;

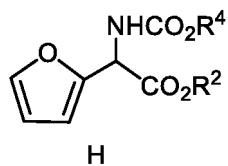
20 se prepara por un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) crear una primera mezcla combinando juntos furano, un ácido de Lewis y un compuesto de Fórmula G



donde R es un alquilo C₁-C₄ y R⁴ es un grupo escindible por ácido seleccionado de un alilo, un bencilo o un grupo alilo o bencilo sustituido;

25 b) aislar un compuesto de Fórmula H de la primera mezcla

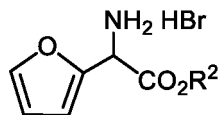


donde R^2 y R^4 son como se define en la etapa a);

c) añadir un ácido fuerte al compuesto de Fórmula H para formar una segunda mezcla; y

d) aislar el compuesto de Fórmula B de la segunda mezcla.

- 5 8. El proceso de la reivindicación 7, donde el ácido de Lewis es trifluoruro de boro eterato.
9. El proceso de la reivindicación 7, donde el grupo escindible por ácido es un grupo bencilo.
10. El proceso de la reivindicación 7, donde el ácido fuerte está seleccionado de ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.
11. Un compuesto que consiste en:



- 10 donde R^2 es un alquilo C_1 - C_4 .