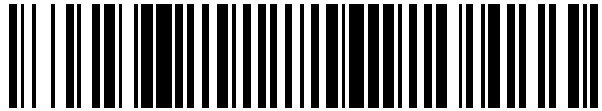


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 148**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10715090 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2408765**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación de compuestos de enamincarbonilo**

30 Prioridad:

16.03.2009 EP 09155202

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

05.04.2013

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT y
HEINRICH, JENS-DIETMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 148 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

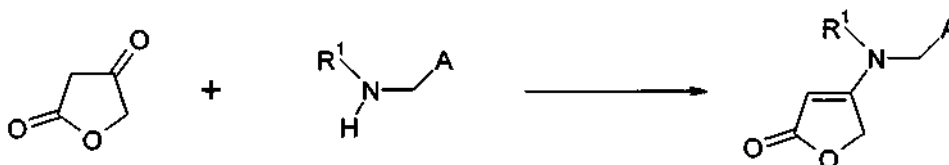
Nuevo procedimiento de preparación de compuestos de enamino-carbonilo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 4-amino-but-2-enóidos.

Determinados compuestos de enamino-carbonilo sustituidos se conocen como compuestos con actividad insecticida por el documento EP 0 539 588 A1. Además, las solicitudes de patente internacionales WO 2007/115644, WO 2007/115643 y WO 2007/115646 describen también compuestos correspondientes de enamino-carbonilo con actividad insecticida.

En general, los compuestos de enamino-carbonilo se sintetizan a partir de ácido tetrónico y una amina según el esquema 1 siguiente. Este procedimiento se describe en el documento EP 0 539 588 A1 y en la publicación Heterocycles Vol. 27, N° 8, páginas 1907 a 1923 (1988).

Esquema 1



20 La desventaja de este procedimiento es, en particular, que se precisa como material de partida ácido tetrónico exento de agua, cuya preparación es aparatosa y presenta unos costos extremadamente altos.

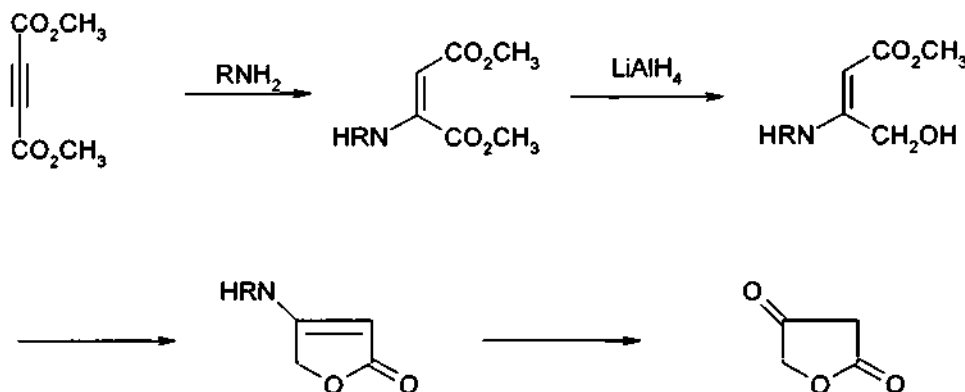
De este modo, el ácido tetrónico se prepara, en general, partiendo de éster acetoacético mediante una bromación y una hidrogenación posterior (véase Synthetic Communication, 11(5), páginas 385 a 390 (1981)). A este respecto, el rendimiento total de ácido tetrónico partiendo de éster acetoacético es inferior al 40 %, lo que hace el procedimiento poco atractivo desde un punto de vista industrial.

En el documento CH-PS 503 722 se describe otro procedimiento de preparación de ácido tetrónico. A este respecto, se hace reaccionar éster 4-cloroacetoacético con una amina aromática dando 3-arilaminocrotonilactona y, a continuación, se libera el ácido tetrónico mediante tratamiento con ácidos minerales. La desventaja de este procedimiento es que el aislamiento del ácido tetrónico solo es posible mediante sublimación a alto vacío, lo que también hace este procedimiento poco atractivo desde un punto de vista industrial.

En el documento EP 0 153 615 A se describe otro procedimiento de preparación de ácido tetrónico, en el que se parte de ésteres 2,4-dicloroacetoacéticos. Este procedimiento, también poco económico y de varias etapas, también proporciona el compuesto deseado solo con un rendimiento total moderado del 65 %.

En la publicación Tetrahedron Letters, N° 31, páginas 2683 y 2684 (1974) se describe la preparación de ácido tetrónico y un compuesto correspondiente de enamino-carbonilo. La síntesis descrita en dicha publicación se expresa en el esquema 2 siguiente. A este respecto, como producto de partida se usa éster dimetílico de ácido acetilendicarboxílico.

Esquema 2



45

La desventaja de este procedimiento es un rendimiento total reducido de solo el 30 % y la necesidad de tener que usar productos de partida muy costosos, por ejemplo hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), como reactivos.

Además, se conoce del estado de la técnica un procedimiento de preparación de compuestos de enaminocarbonilo partiendo de tetronato de metilo (J. Heterocyclic Chem., 21, 1753 (1984)). Para este procedimiento se usa como material de partida el éster del ácido 4-bromo-3-metoxi-but-3-encarboxílico, que es muy caro.

Otro procedimiento parte de un éster 4-cloroacetoacético, que se hace reaccionar con aminas (Heterocycles, Vol. 27, N° 8, 1988, páginas 1907 a 1923). La reacción para dar aminofurano se realiza en una etapa. A este respecto, se añade la amina con ácido acético glacial a una solución de éster 4-cloroacetoacético en benceno y la mezcla resultante se calienta durante varias horas a reflujo. El rendimiento en 4-metilamino-2(5H)-furanona de esta síntesis es del 40 %.

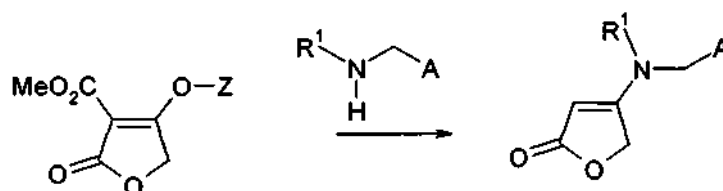
Por el documento EP 0 123 095 A se conoce un procedimiento en el que se prepara amida de ácido tetrónico a partir de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico. La preparación de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico presenta unos costos extremadamente altos y es aparatosa, por lo que no es posible una síntesis rentable usando este procedimiento.

Otro procedimiento de preparación de ácido tetrónico partiendo de ésteres malónicos y cloruro de cloroacetilo se conoce por la publicación J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 (1972), N° 9/10, páginas 1225 a 1231. Este procedimiento proporciona el compuesto objetivo deseado con un rendimiento de solo el 43 %.

En la solicitud de patente internacional WO 2007/115644, mencionada anteriormente, se describe la preparación de compuestos de enaminocarbonilo, por ejemplo de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](3,3-dicloroprop-2-en-1-il)amino]furan-2(5H)-ona por reacción de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona con 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno (véase Ejemplo de preparación, procedimiento 2, ejemplo (3)). El documento WO 2007/115644 también describe la preparación de compuestos de enaminocarbonilo, por ejemplo de 4-[[[(2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona por reacción de 4-[[[(2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con 2-cloro-5-clorometilpiridina (véase Ejemplos de preparación, procedimiento 3, ejemplo (4)). Las reacciones se llevan a cabo preferentemente con hidruros de litio o sodio. Estos sustratos son, en general, muy costosos y simultáneamente, por motivos de seguridad, solo se pueden manejar de un modo complicado.

En el documento WO 2009/036899, que reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea N° 07116639, se preparan compuestos de enaminocarbonilo partiendo de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ol y una amina.

Esquema 3



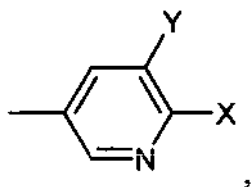
en el que

R¹ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo;

Z representa hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo; y

A representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que dado el caso está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



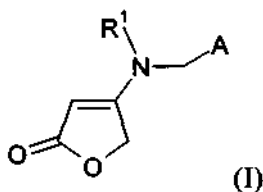
en la que

5 X representa halógeno, alquilo o haloalquilo e

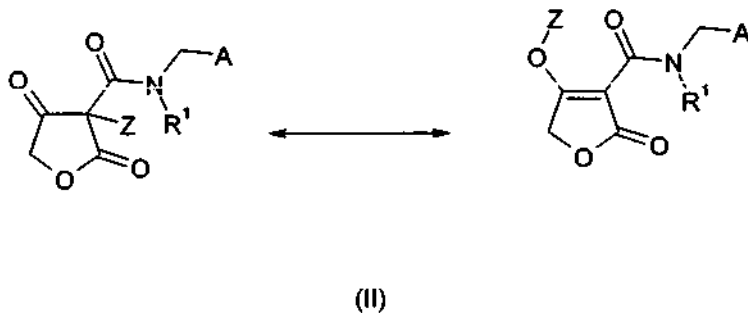
Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano.

10 Partiendo de este estado de la técnica, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo de preparación de compuestos de enaminocarbonilo que se pueda llevar a cabo, preferentemente, de un modo sencillo y económico. Los compuestos de enaminocarbonilo que pueden obtenerse con dicho procedimiento pueden obtenerse, a este respecto, preferentemente, con un rendimiento elevado y con una pureza alta. En particular, dicho procedimiento posibilita la obtención de los compuestos objetivo deseados sin la necesidad de usar procedimientos complejos de purificación.

15 Este objetivo se logra mediante un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de enaminocarbonilo de la fórmula general (I):



20 El procedimiento según la invención está caracterizado porque los compuestos de la fórmula general (II)



25 se transforman en compuestos de la fórmula (I), en la que

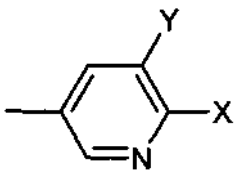
R¹ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcóxialquilo, halocicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo;

30 Z representa hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo; y

A representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o

35 representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que dado el caso está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro),

40 o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



en la que

5 X representa halógeno, alquilo o haloalquilo e

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano.

10 Según la invención se prevé, por lo tanto, que los compuestos de enaminocarbonilo de la fórmula general (I) deseados se preparen haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de la fórmula general (II). Los compuestos de enaminocarbonilo de la fórmula general (I) deseados se obtienen, en las condiciones de reacción preferentes según la invención y que se explican con detalle más adelante, con un buen rendimiento y alta pureza, con lo que el procedimiento según la invención supera las desventajas mencionadas anteriormente de los procedimientos del estado de la técnica. Los compuestos deseados, a este respecto, se obtienen con una pureza
15 que hace innecesario, en general, un procesamiento extenso del producto de reacción obtenido directamente.

Los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los restos A y R¹ indicados en las fórmulas generales (I) y (II) mencionadas anteriormente se explican a continuación.

20 A se selecciona preferentemente del grupo constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.

30 R¹ se selecciona preferentemente de entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo y alcoxialquilo.

Z se selecciona preferentemente del grupo constituido por metales alcalinos e hidrógeno;

35 A se selecciona de modo particularmente preferente del grupo constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo.

40 R¹ se selecciona de modo particularmente preferente del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo o 2-fluoro-ciclopropilo.

Z se selecciona de modo particularmente preferente del grupo constituido por hidrógeno, sodio y potasio;

45 A se selecciona de modo muy particularmente preferente del grupo constituido por 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo.

50 R¹ se selecciona de modo muy particularmente preferente del grupo constituido por metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoroetilo y 2,2-difluoro-etilo.

Z se selecciona de modo muy particularmente preferente del grupo constituido por sodio e hidrógeno;

55 En una forma de realización preferente de la presente invención se usan en el procedimiento según la invención los compuestos de partida de la fórmula general (II) en la que los sustituyentes A, Z y R¹ presentan los significados preferentes indicados anteriormente, pudiendo combinarse los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los sustituyentes.

En una forma de realización particularmente preferente de la presente invención se usan en el procedimiento según

la invención los compuestos de partida de la fórmula general (II) en la que los sustituyentes A, Z y R¹ presentan los significados particularmente preferentes indicados anteriormente, pudiendo combinarse los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los sustituyentes.

5 En una forma de realización muy particularmente preferente de la presente invención se usan en el procedimiento según la invención los compuestos de partida de la fórmula general (II) en la que los sustituyentes A, Z y R¹ presentan los significados muy particularmente preferentes indicados anteriormente, pudiendo combinarse los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los sustituyentes.

10 En el marco de la presente invención se les asigna a los restos usados individuales, en general, el significado siguiente, independientemente de los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes indicados de forma individual anteriormente:

15 Mientras no se indique lo contrario, por el término "alquilo", bien solo o bien en combinación con otros términos, tales como, por ejemplo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo y arilalquilo, en el marco de la presente invención se entiende un resto de un grupo hidrocarburo saturado alifático con 1 a 12 átomos de carbono, que puede estar ramificado o no ramificado. Ejemplos de restos alquilo C₁-C₁₂ son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. De estos restos alquilo son particularmente preferentes los restos alquilo C₁-C₆. Son especialmente preferentes los restos alquilo C₁-C₄, especialmente metilo y etilo.

25 Mientras no se indique lo contrario, por el término "alqueno", bien solo o bien en combinación con otros términos, se entiende según la invención un resto alqueno C₂-C₁₂ lineal o ramificado, que presenta al menos un enlace doble, por ejemplo vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadieno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-pentadieno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, 5-hexeno y 1,4-hexadieno. De los mismos son preferentes los restos alqueno C₂-C₆ y particularmente preferentes los restos alqueno C₂-C₄.

30 Mientras no se indique lo contrario, por el término "alquino", bien solo o bien en combinación con otros términos, se entiende según la invención un resto alquino C₂-C₁₂ lineal o ramificado, que presenta al menos un enlace triple, por ejemplo etino, 1-propino y propargilo. De los mismos son preferentes los restos alquino C₃-C₆ y particularmente preferentes los restos alquino C₃-C₄. A este respecto, el resto alquino puede presentar también al menos un enlace doble.

35 Mientras no se indique lo contrario, por el término "cicloalquilo", bien solo o bien en combinación con otros términos, se entiende según la invención un resto cicloalquilo C₃-C₈, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. De los mismos son preferentes los restos cicloalquilo C₃-C₆.

40 Mientras no se indique lo contrario, por el término "arilo" se entiende según la invención un resto aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente fenilo.

45 Mientras no se indique lo contrario, por el término "arilalquilo" se entiende una combinación de restos "arilo" y "alquilo" definidos según la invención, en la que el resto, en general, está unido a través del grupo alquilo. Ejemplos de ello son bencilo, feniletilo o α -metilbencilo, siendo el bencilo particularmente preferente.

50 Mientras no se indique lo contrario, por el término "restos sustituidos con halógeno", por ejemplo haloalquilo, se entiende restos halogenados una o varias veces hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de halogenación múltiple, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Según la invención, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, en especial flúor, cloro o bromo.

55 Mientras no se indique lo contrario, por el término "alcoxi", bien solo o bien en combinación con otros términos, tal como, por ejemplo, haloalcoxi, se entiende un resto O-alquilo presente, presentando el término "alquilo" el significado indicado anteriormente.

Los restos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes, en caso de sustitución múltiple, iguales o distintos.

60 Otro objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula (II)

- diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; éteres, tales como etilpropiléter, metil-terc-butil-éter, n-butil-éter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butil-éter, diisobutiléter, diisoamiléter, etelenglicol-dimetil-éter, isopropiléter, metil-terc-butil-éter, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter; metil-THF y poliéteres del óxido de etileno y/o óxido de propileno;
- 5 nitrohidrocarburos tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo, así como compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de dipropilo, sulfóxido de bencilmetilo, sulfóxido de diisobutilo, sulfóxido de dibutilo, sulfóxido de diisoamilo; sulfonas tales como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametileno-
- 10 sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano, por ejemplo la denominada gasolina blanca con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de gasolina dentro de un intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, así como carbonato de dimetilo, dibutilo, etileno; amidas tales como
- 15 triamida del ácido hexametilfosfórico, formamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metil-formamida, *N,N*-dimetil-formamida, *N,N*-dipropil-formamida, *N,N*-dibutil-formamida, *N*-metil-pirrolidina, *N*-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, *N*-formil-piperidina, *N,N'*-1,4-diformil-piperazina; y alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, n-propanol e iso-propanol y n-butanol.
- 20 La reacción según la invención se realiza preferentemente en un disolvente que se selecciona del grupo constituido por dioxano, butironitrilo, propionitrilo, acetonitrilo, DME, tolueno, metil-THF, diclorobenceno, clorobenceno, n-heptano, iso-butanol, n-butanol, etanol, metil-terc-butil-éter, isopropiléter y mezclas de los mismos.
- La reacción también puede realizarse en presencia de agua.
- 25 La reacción de los compuestos de la fórmula general (II) se realiza preferentemente en presencia de ácidos de Brønstedt.
- La relación molar entre el ácido de Brønsted y las aminas de la fórmula (III) puede variar. La relación entre el ácido de Brønsted y las aminas de la fórmula (III) se encuentra preferentemente en el intervalo de aproximadamente 10 : 0,6 a aproximadamente 1 : 1,5, en particular de aproximadamente 5 : 0,9 a 1 : 1,2, especialmente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1,1.
- 30 A este respecto es posible usar tanto ácidos de Brønstedt orgánicos como inorgánicos. Preferentemente, se usan ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido fosfórico (H₃PO₄), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido fluorhídrico (HF) o hidrogenosulfato de potasio (KHSO₄). A este respecto, los ácidos individuales pueden usarse tanto en forma exenta de agua como también en forma acuosa, por ejemplo en forma de ácido fosfórico al 85 % o ácido clorhídrico al 37 %, es decir, en particular en formas en las que los ácidos están disponibles comercialmente. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados son ácido trifluoroacético, ácido acético,
- 40 ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. De los ácidos mencionados anteriormente son preferentes, en particular, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio y ácido trifluoroacético.
- La reacción de preparación de los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse, en general, al vacío, a presión normal o a sobrepresión. Las temperaturas de uso pueden variar también en función del sustrato usado y son fáciles de determinar por parte de un experto mediante ensayos rutinarios. Por ejemplo, la reacción de preparación de compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse a una temperatura de 20 a 200 °C, preferentemente de 20 a 150 °C.
- 45 Al finalizar la reacción puede eliminarse el agua de reacción por destilación de una parte del disolvente como azeótropo. En el caso de disolventes de alto punto de ebullición esto puede realizarse al vacío. Mediante este proceso se logra, en general, una reacción cuantitativa.
- En caso de que la reacción se realice en un disolvente, el disolvente puede eliminarse al finalizar la reacción por destilación. Esto puede realizarse a presión normal o a presión reducida, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.
- 55 El aislamiento de los compuestos deseados de la fórmula general (I) puede realizarse, por ejemplo, también, mediante cristalización.
- 60 La presente invención se explicará con más detalle mediante los ejemplos siguientes, no debiendo interpretarse los ejemplos de un modo limitante de la invención.

Ejemplos de preparación.

Ejemplo 1. Preparación de 4-((6-cloropirid-3-il)metil)(2,2-difluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona

5 A una suspensión de 1,7 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N-(2,2-difluorometil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxamida en 50 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 0,5 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se lava con 30 ml de agua. El disolvente se elimina al vacío. Se obtiene 1 g de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona (correspondiente a un rendimiento del 77 %)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 298 K) δ : 3,53 (td, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 5,96 (tt, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H).

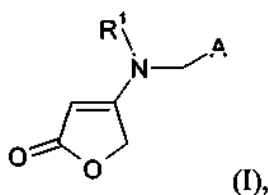
10 **Ejemplo 2: Preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N-(2,2-difluoroetil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxamida**

15 Se disponen 10 g de 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de metilo en 111 g de butironitrilo y se añaden 5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetanamina. La solución se calienta durante 3 horas a 65 °C. A continuación, la solución se extrae con 300 ml de agua y, a continuación, se lava con 300 ml de solución de ácido clorhídrico al 5 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina al vacío. Para la purificación se cristaliza en isopropanol.

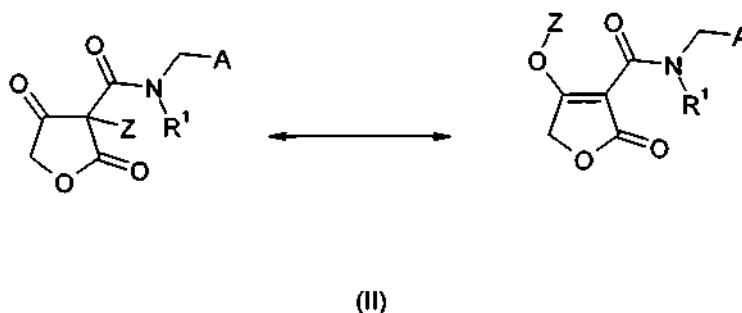
20 RMN de ^1H (CD_3CN): 1H (s, 8,19 ppm); 1H (d, 7,63 ppm); 1H (d, 7,24 ppm); 1H (t, 6,09 ppm); 2H (s, 4,62 ppm); 2H (s, 3,98 ppm); 2H (m, 3,62 ppm)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I).



caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



10 en presencia de un ácido de Brønstedt dando compuestos de la fórmula (I),

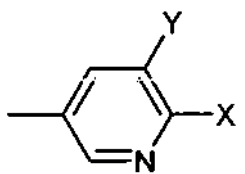
en la que

15 R¹ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenido, haloalquenido, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo,

Z representa hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo; y

20 A representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

25 representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que dado el caso está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquil C₁-C₃-tio (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o alquil C₁-C₃-sulfonilo (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



en la que

35 X representa halógeno, alquilo o haloalquilo e

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el ácido de Brønstedt se selecciona de entre H₃PO₄, H₂SO₄, HCl, HBr, HF, KHSO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

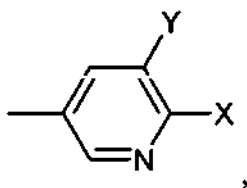
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, haloalquenilo C₂₋₁₂, alquínulo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₁₂, halocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₂, alquiloalquilo C₁₋₁₂, halocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₁₂ o aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₁₂;

5 Z representa hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo; y

A representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o

10
15 representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que dado el caso está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-C₄}, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, alquil C_{1-C₃}-tio, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, o alquil C_{1-C₃}-sulfonilo, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, o representa



en la que

20 X representa cloro, bromo, yodo, flúor, alquilo C₁₋₁₂ o haloalquilo C₁₋₁₂ e

Y representa cloro, bromo, yodo, flúor, alquilo C₁₋₁₂ o haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, azido o ciano.

25 4. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que

A representa 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo;

30 R¹ representa metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, alcoxialquilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo o 2-fluoro-ciclopropilo; y

35 Z representa sodio, potasio o hidrógeno.

5. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que

A representa 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo o 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo y

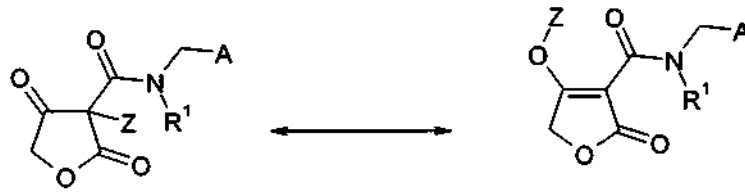
40 R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoroetilo o 2,2-difluoroetilo; y

45 Z representa sodio o hidrógeno.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un disolvente que se selecciona del grupo constituido por dioxano, butironitrilo, propionitrilo, acetonitrilo, DME, tolueno, metil-THF, diclorobenceno, clorobenceno, n-heptano, iso-butanol, n-butanol, etanol, metil-terc-butil-éter, isopropiléter y mezclas de los mismos.

50 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 20 °C a 150 °C.

55 8. Compuestos de la fórmula (II)



(II)

en la que los restos A, Z y R¹ se definen como en una de las reivindicaciones 1 a 5.