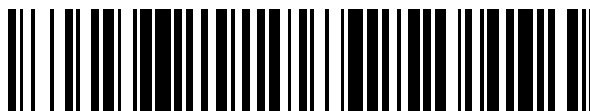


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 394**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 307/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10742759 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2467374**

54 Título: **Procedimiento novedoso para preparar 4-aminobut-2-enolidas**

30 Prioridad:

18.08.2009 EP 09168068
21.08.2009 US 235878 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2013

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 2 421 394 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

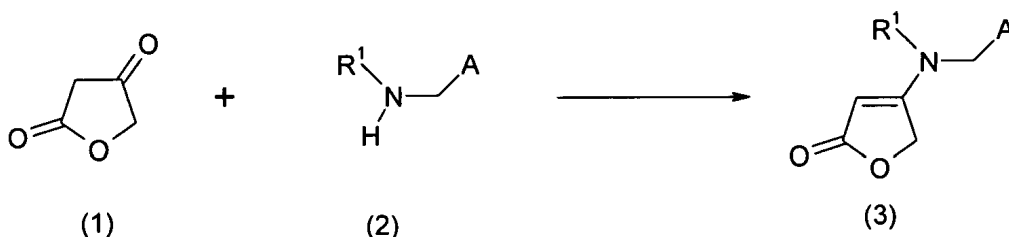
Procedimiento novedoso para preparar 4-aminobut-2-enolidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 4-amino-but-2-enolidas.

5 Determinados compuestos de 4-aminobut-2-enolida sustituidos se conocen como compuestos de acción insecticida por los documentos EP-A-0 539 588 y WO 2007/115644. Pueden sintetizarse según distintos procedimientos.

De ese modo se describe por ejemplo en Heterocycles vol. 27, n.º 8, página 1907 a 1923 (1988) y en el documento EP-A-0 539 588, que los compuestos de enaminocarbonilo (3) pueden prepararse a partir de ácido tetrónico (1) anhidro y una amina (2), tal como se representa en el esquema 1. Sin embargo, este procedimiento no es muy adecuado para preparar a gran escala compuestos de enaminocarbonilo, dado que el ácido tetrónico (1) anhidro no puede prepararse de manera económica.

Esquema 1:



15 Hasta la fecha no puede obtenerse comercialmente el ácido tetrónico en grandes cantidades, de modo que debe prepararse partiendo del éster acetoacético a través de la bromación y de la hidrogenación posterior (véase Synthetic Communication, 11(5), páginas 385 a 390 (1981)) para su uso en el procedimiento descrito anteriormente. El rendimiento proporcionalmente bajo de ácido tetrónico (normalmente inferior al 40 %) y la condición de que el ácido tetrónico debe ser anhidro originan altos costes.

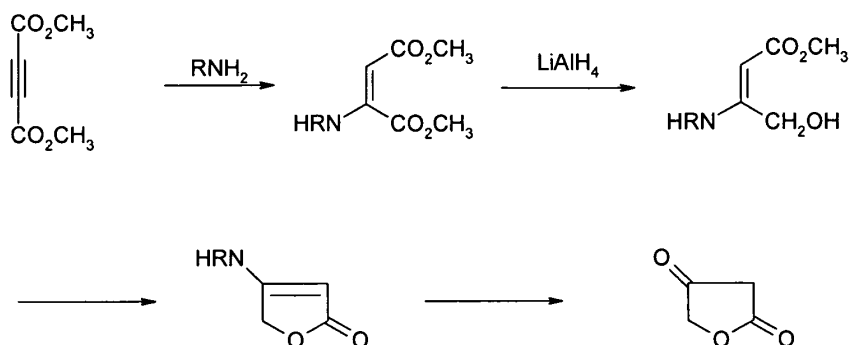
20 Otro procedimiento para preparar ácido tetrónico se describe en el documento CH-PS 503 722. Se hace reaccionar éster 4-cloroacetoacético con una amina aromática para dar la 3-arilaminocrotonlactona, liberándose el ácido tetrónico tras el tratamiento posterior con ácido mineral. El ácido tetrónico puede aislarse únicamente mediante destilación a alto vacío, lo que es desventajoso para el uso a escala industrial de este procedimiento.

25 Igualmente, el documento EP-A-0 153 615 describe un procedimiento de varias etapas para preparar ácido tetrónico que parte de ésteres de ácido 2,4-dicloroacetoacético, que es poco adecuado para la preparación a escala industrial. Este procedimiento requiere muchas etapas costosas y proporciona el ácido tetrónico deseado con un rendimiento en comparación moderado del 65 %.

Otro procedimiento para preparar ácido tetrónico partiendo de éster malónico y cloruro de cloroacetilo se conoce de J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1972), 9/10, 1225-1231. Este procedimiento proporciona el compuesto objetivo deseado, sin embargo con un rendimiento de únicamente el 43 %.

30 En Tetrahedron Letters, n.º 31, páginas 2683 y 2684 (1974) se describe entre otras cosas la preparación de ácido tetrónico, que se reproduce en el esquema 2. A este respecto se usa como compuesto de partida éster dimetílico del ácido acetilendicarboxílico.

Esquema 2:



Es desventajoso en este procedimiento el bajo rendimiento total de únicamente el 30 % así como el uso de sustancias de partida caras, tales como por ejemplo hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4).

5 Un procedimiento para preparar 4-amino-2(5H)furanonas sustituidas en el nitrógeno, que parte del ácido tetrónico, se describe en *Heterocycles*, vol. 27, n.º 8, 1988, 1907-1923. En este procedimiento se parte de un éster 4-cloroacetoacético, que se hace reaccionar con las correspondientes aminas, realizándose la reacción en una etapa para dar aminofurano. A este respecto se añade la amina con ácido acético glacial a una disolución de éster 4-cloroacetoacético en benceno y la mezcla resultante se calienta varias horas a reflujo. Los rendimientos de 4-metilamino-2(5H)-furanona en esta síntesis ascienden únicamente al 40 %.

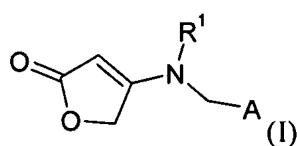
10 Otro procedimiento para preparar 4-aminobut-2-enolidas sustituidas lo describen Mowafak *et al.* en *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1753-1754 (1984). Este procedimiento parte de tetronato de metilo, preparándose los compuestos deseados mediante la reacción con aminas. La preparación de tetronato de metilo discurre a través de una síntesis de varias etapas en el disolvente seco y se usan productos químicos caros, tales como por ejemplo éster del ácido 4-bromo-3-metoxi-but-3-enocarboxílico, de modo que el procedimiento no es ventajoso a escala industrial. Por el documento EP-A-0 123 095 se conoce un procedimiento en el que se prepara la amida del ácido tetrónico a partir de éster del ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico. El producto de partida, éster del ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico, es sin embargo caro y debido a ello puede prepararse de manera únicamente costosa, de modo que también en este caso esta síntesis no es adecuada para la preparación a escala industrial.

20 En el documento WO 2007/115644 se describe la preparación de 4-aminobut-2-enolidas especiales. Por ejemplo de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](3,3-dicloroprop-2-en-1-il)amino]furan-2(5H)-ona mediante la reacción de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona con 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno o mediante la reacción de 4-[(2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con 2-cloro-5-clorometil-piridina. Las reacciones se realizan preferentemente con hidruros de litio o sodio. Estos sustratos son en este caso también caros y apenas se usan por motivos de seguridad.

25 Por consiguiente, partiendo de este estado de la técnica se plantea el objetivo de proporcionar un procedimiento para preparar compuestos de 4-aminobut-2-enolida que sea de realización sencilla y económica, de modo que el procedimiento pueda usarse también para preparar a escala industrial compuestos de 4-aminobut-2-enolida y proporcione los compuestos de 4-aminobut-2-enolida con alto rendimiento y pureza suficientemente alta, de modo que no sea necesario ningún procedimiento de purificación costoso.

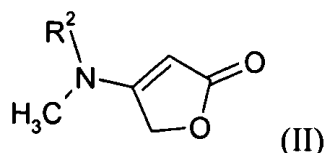
30 Se encontró ahora un procedimiento para preparar compuestos de 4-aminobut-2-enolida que evita los inconvenientes mencionados anteriormente y que puede realizarse de manera sencilla y económica, especialmente porque los compuestos de 4-aminobut-2-enolida según la invención se obtienen con buenos rendimientos y con alta pureza, de modo que normalmente no es necesario ningún procesamiento o purificación costosos del producto de reacción inmediato.

35 Por consiguiente es objeto de la invención el procedimiento descrito a continuación para preparar compuestos de 4-aminobut-2-enolida de fórmula (I):



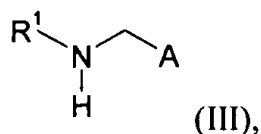
en la que R¹ y A representan los grupos químicos definidos a continuación.

El procedimiento según la invención para preparar compuestos de 4-aminobut-2-enolida de fórmula (I) comprende la reacción de un compuesto de 4-(metilamino)furan-2(5H)-ona de fórmula (II)



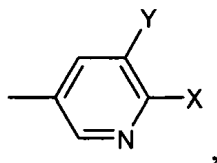
40

con una amina de fórmula (III)



en la que

- 5 R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-2} , alquenilo C_{2-12} , haloalquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil(C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , halocicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-12} , alquiloxi(C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , halocicloalquil(C_{3-8})-alquilo C_{1-6} o arilalquilo C_{1-6} , R^1 representa preferentemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , haloalquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil(C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , halocicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquil(C_{3-8})-alquilo C_{1-6} o alquiloxi(C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , representa de manera especialmente preferida metilo, etilo, propilo, propileno, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, alquiloxi(C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o 2-fluorociclopropilo, representa de manera muy especialmente preferida metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoroetilo o 2,2-difluoroetilo;
- 10 R^2 representa alquilo C_{1-12} , arilo o arilalquilo C_{1-12} , R^2 representa preferentemente alquilo C_{1-6} , fenilo o arilalquilo C_{1-6} , representa de manera especialmente preferida metilo o etilo; y
- 15 A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido eventualmente en la posición 6 con F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , o OCF_3 , representa piridazin-3-ilo, que está sustituido eventualmente en la posición 6 con Cl o CH_3 , representa pirazin-3-ilo, 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo eventualmente sustituido en la posición 2 con Cl o CH_3 , representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxa-diazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido eventualmente con F, Cl, Br, CN, NO_2 , alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-3} , o alquilsulfonilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido cada uno de los restos alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-3} y alquilsulfonilo C_{1-3} con F y/o cloro, o representa un heterociclilo sustituido de la siguiente fórmula
- 20



en la que

- 25 X representa halógeno, alquilo C_{1-12} o haloalquilo C_{1-12} y
- Y representa halógeno, alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , azido o CN;

preferentemente A representa un heterociclilo sustituido seleccionado entre 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 o 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo, de manera especialmente preferente A representa un heterociclilo sustituido seleccionado entre 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, 5,6-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 o 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, de manera muy especialmente preferente A representa un heterociclilo sustituido seleccionado entre 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,

30

35

40

eventualmente en presencia de un ácido de Brønstedt.

Sorprendentemente se encontró que en la reacción o la conversión según la invención se realiza el intercambio del resto metil-alquil-amino en el compuesto de fórmula (II) por la amina de fórmula (III) con muy buenos rendimientos y que el ácido tetrónico no se dimeriza en las condiciones de reacción, aunque fuera de esperar tal dimerización según J. Chem. Soc. (1947) página 1365.

45

La reacción según la invención puede realizarse además en presencia de disolventes (diluyentes). El disolvente se usa preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción sigue pudiéndose agitar bien durante todo el procedimiento. Como disolvente para realizar el procedimiento o la reacción según la invención se tienen en cuenta todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. Por disolventes se entiende según la invención también mezclas de disolventes puros.

Disolventes adecuados según la invención son especialmente hidrocarburos halogenados, como hidrocarburos clorados (por ejemplo tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno), éteres (por ejemplo etilpropiléter, metil-terc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter del óxido de etileno y/u óxido de propileno), hidrocarburos nitrogenados (por ejemplo nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenzoceno, cloronitrobenzoceno, o-nitrotolueno), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo) así 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 pentametilensulfona, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano, las denominadas "esencias minerales" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo por ejemplo de 40 °C a 250 °C, cimol, fracciones de petróleo 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, de dibutilo, de etileno), amidas (por ejemplo triamida del ácido hexametilenfosfórico, 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 (por ejemplo metanol, etanol, n-propanol e iso-propanol y n-butanol) o mezclas de los mismos.

Para el procedimiento o la reacción según la invención se usan como disolvente preferentemente dioxano, butironitrilo, propionitrilo, acetonitrilo, acetato de butilo, DME, tolueno, metil-THF, diclorobenceno, clorobenceno, n-heptano, iso-butanol, n-butanol, etanol, metil-terc-butiléter, isopropiléter y mezclas de los mismos.

Dependiendo de las condiciones de partida usadas puede realizarse el procedimiento o la reacción según la invención en sustancia, es decir sin adición de disolventes.

Ácidos de Brønstedt adecuados según la invención son básicamente todos los ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos de Brønstedt preferidos según la invención son ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido fluorhídrico (HF), hidrogenosulfato de potasio ($KHSO_4$), ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metansulfónico y ácido p-toluensulfónico. Se prefieren especialmente según la invención ácido fosfórico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio y ácido trifluoroacético.

El ácido de Brønstedt puede estar presente tanto en forma anhidra como en forma que contiene agua, por ejemplo como ácido fosfórico al 85 % o ácido clorhídrico al 37 %. Por motivos económicos se prefiere usar la concentración de ácido que se obtiene en el mercado.

La proporción del ácido de Brønstedt usado con respecto a la amina de fórmula (III) puede variar. Preferentemente, la proporción del ácido de Brønstedt con respecto a la amina de fórmula (III) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 : 0,8 a aproximadamente 1 : 1,5, especialmente de aproximadamente 3 : 0,9 a 1 : 1,2, especialmente de aproximadamente 1,5 : 1 a aproximadamente 1 : 1,1.

El procedimiento según la invención puede realizarse en general a vacío, a presión normal o con sobrepresión.

Las temperaturas aplicadas pueden variar dependiendo de las sustancias de partida usadas. La reacción o el procedimiento según la invención puede realizarse a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C.

La estequiometría de los compuestos usados de fórmula (II) y (III) puede variar en amplios intervalos. La proporción molar del compuesto de fórmula (II) con respecto a la amina usada de fórmula (III) puede ascender a de aproximadamente 1 : 0,5 a aproximadamente 1 : 10, especialmente de aproximadamente 1 : 1 a aproximadamente 1 : 6, especialmente de aproximadamente 1 : 1,05 a aproximadamente 1 : 2. Básicamente es posible el uso de cantidades más grandes del compuesto de fórmula (III), sin embargo es desventajoso por motivos económicos.

En caso de que la reacción se realice en un disolvente, puede separarse el disolvente tras el final de la reacción mediante separación por destilación. Esto puede realizarse a presión normal o presión reducida a temperatura ambiente o temperaturas elevadas.

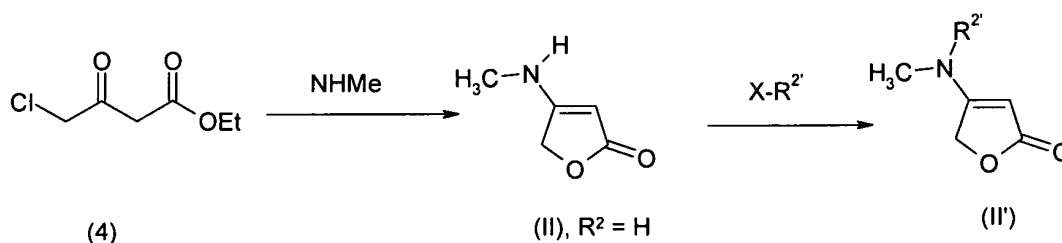
Tras el final de la reacción pueden separarse las sales de amonio que se generan mediante extracción con agua. El aislamiento de los compuestos deseados de fórmula (I) puede realizarse mediante procedimientos habituales, especialmente mediante cristalización.

5 Los derivados de 4-(metilamino)furan-2(5H)-ona de fórmula (II) se conocen en parte y/o pueden prepararse según procedimientos de uso corriente.

La preparación del compuesto de fórmula (II) en el que R^2 representa metilo, se describe por ejemplo en Heterocycles vol. 27, 8, 1988, 1907-1923. La preparación de compuestos de fórmula (II), en los que R^2 representa hidrógeno, se describe en el documento WO 2009/036898.

10 Una ruta de síntesis para los compuestos de fórmula (II) en los que R^2 representa H o representa alquilo según la invención está representada en el esquema 3. Partiendo de 4-cloroacetoacetato (4) se prepara un compuesto de fórmula (II) en el que R^2 representa H y que se hace reaccionar entonces a continuación con un agente de alquilación $X-R^2$. A este respecto R^2 representa un grupo alquilo según la invención y X representa un grupo saliente adecuado. Son grupos salientes adecuados aquéllos que en las condiciones de reacción predominantes presentan una nucleofilicidad suficiente, tales como por ejemplo halógenos (por ejemplo Cl, Br o yodo), mesilato, tosilato o SO_2Me , especialmente Cl, Br y mesilato.

15 Esquema 3:



20 Por el término "alquilo", ya sea solo o bien en combinación con otros términos, tales como por ejemplo haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo y arilalquilo, se entiende en el contexto de la presente invención un resto de un grupo hidrocarbonado, saturado, alifático con de 1 a 12 átomos de carbono, que puede estar ramificado o no ramificado. Ejemplos de restos alquilo C_{1-12} 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 se prefieren especialmente restos alquilo C_{1-6} . Se prefieren especialmente restos alquilo C_{1-4} , especialmente metilo y etilo.

30 Por el término "alqueno" se entiende según la invención un resto alqueno C_{2-12} lineal o ramificado que presenta al menos un doble enlace, por ejemplo vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butanodienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-pentanodienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y 1,4-hexanodienilo. De estos se prefieren restos alqueno C_{2-6} y se prefieren especialmente restos alqueno C_{2-4} .

35 Por el término "alquino" se entiende según la invención un resto alquino C_{2-12} lineal o ramificado que presenta al menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, 1-propinilo y propargilo. De estos se prefieren restos alquino C_{2-6} y se prefieren especialmente restos alquino C_{3-4} . El resto alquino puede presentar a este respecto también al menos un doble enlace.

40 Por el término "cicloalquilo" se entiende según la invención un resto cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. De estos se prefieren restos cicloalquilo C_{3-6} .

Por el término "arilo" se entiende según la invención un resto aromático con de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente fenilo.

45 Por el término "arilalquilo" se entiende una combinación de restos "arilo" y "alquilo" definidos según la invención, uniéndose el resto en general a través del grupo alquilo. Ejemplos de ello son bencilo, feniletilo o α -metilbencilo, prefiriéndose especialmente bencilo.

En el contexto de la presente invención por restos sustituidos con halógeno, por ejemplo haloalquilo, se entiende restos halogenados una vez o varias veces hasta el máximo número de sustituyentes posible. En caso de halogenación múltiple los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. A este respecto halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente representa flúor, cloro o bromo.

Por el término "alcoxilo", ya sea aislado o bien en combinación con otros términos, tales como por ejemplo

haloalcoxilo, se entiende aquí un resto O-alquilo, presentando el término "alquilo" el significado mencionado anteriormente.

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

- 5 La presente invención se explica en más detalle por medio de los siguientes ejemplos, sin que la invención se limite a ellos.

Ejemplos de preparación:

Preparación de 4-(dimetilamino)furan-2(5H)-ona

- 10 Se disponen 2 g (0,18 mol) de 4-(metilamino)furan-2(5H)-ona en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 0,72 g de hidróxido de sodio. A esta suspensión se le añaden 2,2 g de sulfato de dimetilo en 5 ml de 1,2-dimetoxietano y se agita a 40 °C durante 5 h. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se mezcla con 50 ml de agua. Esta mezcla se extrae a continuación con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca en sulfato de sodio y a continuación se concentra a vacío. Se obtienen 1,2 g de 4-(dimetilamino)furan-2(5H)-ona como sólido con una pureza del 96 % (rendimiento del 51 %).

- 15 RMN-¹H (CDCl₃, 298K) δ: 2,93 (s, 6H), 4,59 (s, 1H), 4,69 (s, 2H)

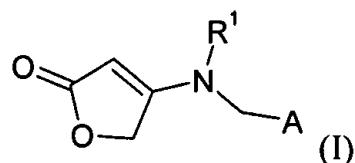
Ejemplo 1

- 20 A una suspensión de 4,1 g de 4-(dimetilamino)furan-2(5H)-ona y 5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina en 50 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 3,9 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se calienta durante 8 h a reflujo. A continuación se enfría hasta temperatura ambiente, se lava dos veces con 50 ml de agua. El disolvente se elimina a vacío. Se obtienen 6 g de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con una pureza del 92 % (rendimiento del 82 %).

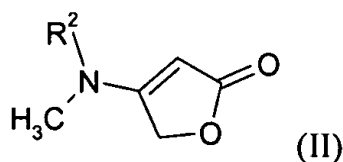
RMN-¹H (CDCl₃, 298K) δ: 3,53 (dt, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 5,96 (tt, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de 4-aminobut-2-enolida de fórmula (I)

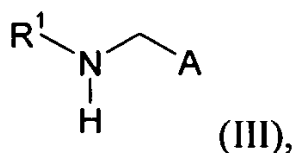


que comprende la reacción de un compuesto de 4-(metilamino)furan-2(5H)-ona de fórmula (II)



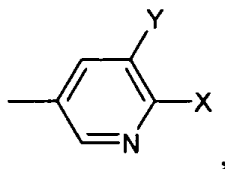
5

con una amina de fórmula (III)



en la que

10 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, haloalquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆, halocicloalquilo C₃₋₈, alcoxilo C₁₋₁₂, alquilo(C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, halocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆ o arilalquilo C₁₋₆;
 R² representa alquilo C₁₋₁₂, arilo o arilalquilo C₁₋₆; y
 A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido eventualmente en la posición 6 con F, Cl, Br, CH₃, CF₃, o OCF₃, representa piridazin-3-ilo, que está sustituido eventualmente en la posición 6 con Cl o CH₃, representa pirazin-3-ilo, 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo eventualmente sustituido en la
 15 posición 2 con Cl o CH₃, representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que eventualmente está sustituido con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, pudiendo estar sustituido cada uno de los restos alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₃ y alquilsulfonilo C₁₋₃ con F y/o cloro, o representa un heterociclilo sustituido de la siguiente
 20 fórmula



en la que

X representa halógeno, alquilo C₁₋₁₂ o haloalquilo C₁₋₁₂, e
 Y representa halógeno, alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxilo C₁₋₁₂, azido o CN;

25 eventualmente en presencia de un ácido de Brønstedt.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el compuesto (III)

R¹ representa alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, haloalquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆, halocicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquil(C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆ o alquilo(C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; y

- 5 A se selecciona entre 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 o 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el ácido de Brønstedt se selecciona del grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, hidrogenosulfato de potasio, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metansulfónico y ácido p-toluensulfónico.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la proporción molar del compuesto de fórmula (II) con respecto a la amina usada de fórmula (III) asciende a de 1 : 0,5 a 1 : 10.
- 15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la proporción del ácido de Brønstedt usado con respecto a la amina de fórmula (III) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 : 0,8 a aproximadamente 1 : 1,5.