

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 336**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10708509 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2408764**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de enamino carbonilo**

30 Prioridad:

16.03.2009 EP 09155199

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

07.11.2013

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 2 428 336 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

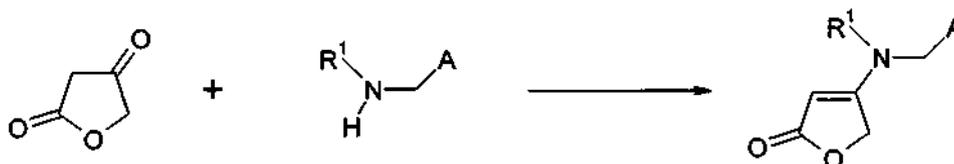
Nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de enamino-carbonilo

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de enamino-carbonilo.

5 Determinados compuestos de enamino-carbonilo sustituidos son conocidos por el documento EP 0 539 588 A1 como compuestos con actividad insecticida. 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.

10 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 por ejemplo en el documento EP 0 539 588 A1 y en la publicación Heterocycles Vol. 27, N.º 8, páginas 1907 a 1923 (1988).

Esquema 1



La desventaja de este procedimiento es, en particular, que se precisa como material de partida ácido tetrónico anhidro, cuya preparación es poco económica y presenta unos costos extremadamente altos.

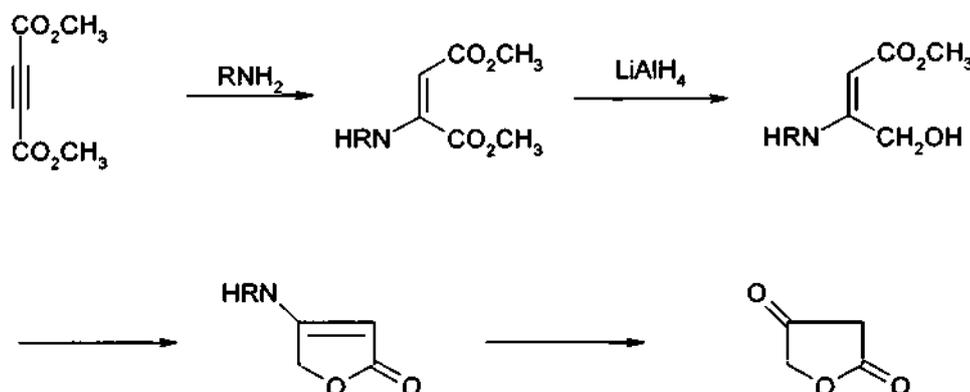
15 De este modo, el ácido tetrónico se prepara, en general, partiendo de éster acetoacético mediante una bromación y una hidrogenación posterior (véase Synthetic Communication, 11(5), páginas 385 a 390 (1981)). A este respecto, el rendimiento total de ácido tetrónico partiendo de éster acetoacético es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

20 En el documento CH-PS 503 722 se describe otro procedimiento para la preparación de ácido tetrónico. A este respecto, se hace reaccionar éster 4-cloroacetoacético con una amina aromática dando 3-arilaminocrotonlactona 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 sólo es posible mediante sublimación en alto vacío, lo que también hace este procedimiento poco atractivo desde un punto de vista industrial.

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

30 En la publicación Tetrahedron Letters, N.º 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



La desventaja de este procedimiento es un rendimiento total reducido de sólo 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 para la preparación de compuestos de enamino-carbonilo partiendo de tetronato de metilo (J. Heterocyclic Chem., 21, 1753 (1984)). Para este procedimiento se usa como material de partida éster del ácido 4-bromo-3-metoxi-but-3-encarboxílico, que es muy caro.

5 Otro procedimiento parte de un éster 4-cloroacetoacético, que se hace reaccionar con aminas (Heterocycles, Vol. 27, N.º 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 en esta síntesis es del 40 %.

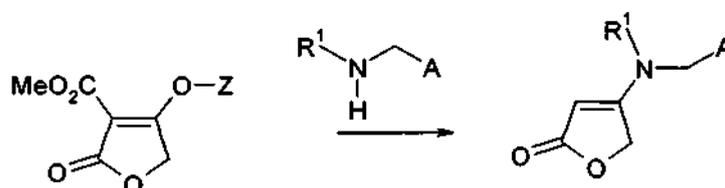
10 Del documento EP 0 123 095 A se conoce un procedimiento en el que se prepara amida de ácido tetrónico a partir de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico. La preparación de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico es poco económica y presenta unos costos extremadamente altos, por lo que no es posible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

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

20 En el documento WO 2007/115644 se describe la preparación de compuestos de enamino-carbonilo, 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 enamino-carbonilo, por ejemplo de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona por reacción de 4-[[[(2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con 2-cloro-5-clorometil-piridina (véanse 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 al mismo tiempo, por motivos de seguridad, sólo se pueden manejar de un modo complicado.

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

Esquema 3



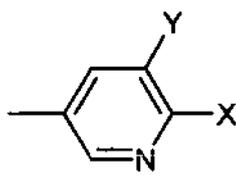
en el que

30 R^1 representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo;

Z representa hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo; y

35 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 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

40 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-C_4 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquilio C_1-C_3 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o alquilsulfonilo C_1-C_3 (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



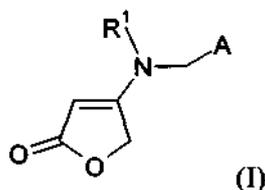
en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo e

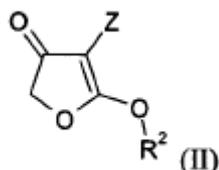
Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano.

5 Partiendo de este estado de la técnica, es objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento alternativo de preparación de compuestos de enamino-carbonilo que se pueda llevar a cabo, preferentemente, de un modo sencillo y económico. Los compuestos de enamino-carbonilo obtenibles con dicho procedimiento se pueden obtener, 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.

10 Este objetivo se logra mediante un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de enamino-carbonilo de la fórmula general (I):

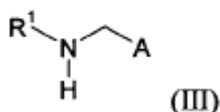


estando caracterizado el procedimiento según la invención porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II)



15

con aminas de la fórmula general (III)



en las que los restos individuales tienen el siguiente significado:

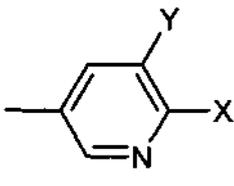
20 R¹ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo;

R² representa alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, halocicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo

25 Z se selecciona de (C=O)OR³ y (C=O)NR¹CH₂A, en la que R³ se selecciona de alquilo C₁-₁₂, cicloalquilo C₃-₈, alqueno C₂-₁₂, alquino C₂-₁₂, arilo C₆-₈, arilalquilo C₇-₁₉ o de grupos alquilarilo C₇-₁₉, que pueden estar sustituidos en cada caso con uno o varios grupos, que se seleccionan del grupo constituido por -R', -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, en la que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-₁₂;

30 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

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), alquiltio C₁-C₃ (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o alquilsulfonilo C₁-C₃ (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o representa



en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo e

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

5 Según la invención se prevé, por lo tanto, que los compuestos de enaminocarbonilo de la fórmula (I) deseados se preparen haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de la fórmula (II) con aminas de la fórmula (III). Los compuestos de enaminocarbonilo de la fórmula (I) deseados se obtienen en las condiciones de reacción 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 de los procedimientos conocidos. Los compuestos deseados, a este respecto, se obtienen con una pureza que hace innecesario, en general, un procesamiento extenso del producto de reacción obtenido directamente.

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

15 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 o 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.

R¹ se selecciona preferentemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo y alcoxilalquilo.

25 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.

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

35 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.

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

Significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los restos Z y R² citados en la fórmula general (II), mencionada anteriormente, se explican a continuación.

40 Z se selecciona preferentemente del grupo constituido por (C=O)OR³, en el que R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, arilalquilo C₇₋₁₉ o de grupos alquilarilo C₇₋₁₉, que pueden estar sustituidos en cada caso por uno o varios grupos, que se seleccionan del grupo constituido por -R', -OR', -SR', en el que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;

45 R² se selecciona preferentemente del grupo constituido por alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, cicloalquilo, alcoxilalquilo o arilalquilo.

Z se selecciona de modo particularmente preferente del grupo constituido por (C=O)OR³, en el que R³ se

selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o butilo;

R² se selecciona de modo particularmente preferente del grupo constituido por alquilo C₁-C₁₂.

Z se selecciona de modo muy particularmente preferente del grupo constituido por (C=O)OR³, en el que R³ se selecciona de metilo y etilo;

5 R² se selecciona de modo muy particularmente preferente del grupo constituido por etilo, isopropilo y butilo.

En una forma de realización preferente se usan en el procedimiento según la invención los compuestos de partida de las fórmulas (II) y (III) en las que los sustituyentes A, Z, R¹, R² y R³ presentan los significados preferentes indicados anteriormente, pudiendo combinarse los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los sustituyentes.

10 En una forma de realización particularmente preferente de la presente invención se usan en el procedimiento según la invención los compuestos de partida de las fórmulas generales (II) y (III) en las que los sustituyentes A, Z, R¹, R² y R³ presentan los significados particularmente preferentes indicados anteriormente, pudiendo combinarse los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los sustituyentes.

15 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 las fórmulas generales (II) y (III) en las que los sustituyentes A, Z, R¹, R² y R³ presentan los significados muy particularmente preferentes indicados anteriormente, pudiendo combinarse los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los sustituyentes.

20 Mientras no se indique lo contrario, por el término "alquilo", bien solo o bien en combinación con otros términos, como, por ejemplo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo y arilaquilo, 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 ser lineal o 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.

30 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-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y 1,4-hexadienilo. De ellos son preferentes los restos alqueno C₂-C₆ y particularmente preferentes los restos alqueno C₂-C₄.

35 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 etinilo, 1-propinilo y propargilo. De ellos 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.

40 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 ellos son preferentes los restos cicloalquilo C₃-C₆.

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.

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 son iguales o diferentes. Según la invención, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, en especial flúor, cloro o bromo.

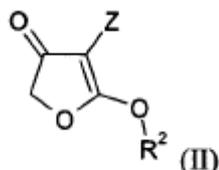
50 Mientras no se indique lo contrario, por el término "alcoxi", bien solo o bien en combinación con otros términos, tal como, por ejemplo, haloalcoxi, se entiende un resto O-alquilo presente, presentando el término "alquilo" el significado indicado anteriormente.

Los restos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser iguales o distintos los

sustituyentes en sustituciones múltiples.

Los compuestos de las fórmulas generales (II) son parcialmente conocidos del estado de la técnica (R. Anschütz, *Chemische Berichte*, 1912, 45, 2374; E. Benary, *Chemische Berichte*, 1912, 45, 3682; Kuo, Sheng Chut et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1989, 26(3), 605-8) o se pueden preparar análogamente.

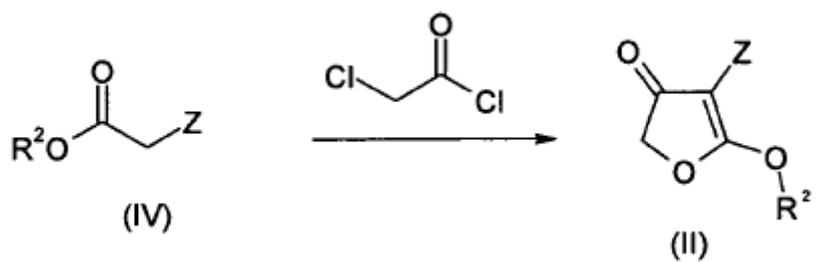
- 5 Otro objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula (II)



en la que los restos Z y R² están definidos como anteriormente, con la condición de que R² no represente etilo o fenilo.

- 10 Objeto de la invención es también un procedimiento para la síntesis de derivados modificados correspondientes de los compuestos de la fórmula general (II) según el esquema 4 siguiente, por ejemplo partiendo de derivados de ácido malónico de la fórmula general (IV) usando cloruro de cloroacetilo en presencia de una base:

Esquema 4



en las que Z y R² son tal como se han definido anteriormente.

- 15 Los ésteres de ácido malónico de la fórmula general (IV) usados como productos de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar según procedimientos conocidos del estado de la técnica.

Las aminas de la fórmula general (III) requeridas para la reacción según la invención están disponibles comercialmente o se pueden preparar según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase, por ejemplo, S. Patai "The Chemistry of Amino Group", Interscience Publishers, Nueva York, 1968).

- 20 La reacción de los compuestos de la fórmula (II) con las aminas de la fórmula (III) se puede realizar en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción pueda agitarse bien durante todo el procedimiento. Como disolventes para llevar a cabo el procedimiento según la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

- 25 Como ejemplos se pueden mencionar: halohidrocarburos, en particular clorohidrocarburos, tales como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetraclorocarbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; éteres, tales como etil propil éter, metil terc-butil éter, n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetilglicol, difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-M-butil éter, diisobutil éter, diisoamil éter, etelenglicol dimetil éter, isopropil etil éter, metil-terc-butil éter, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietil éter; metil-THF y poliéteres del óxido de etileno y/o óxido de propileno; nitrohidrocarburos tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenzoceno, cloronitrobenzoceno, o-nitrotolueno; nitrilos tales como acetonitrilo, metilnitrilo, 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-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, cimol, 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 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.

La reacción según la invención se realiza preferentemente en un disolvente que se selecciona del grupo constituido por dioxano, butironitrilo, propionitrilo, acetónitrilo, DME, tolueno, metil-THF, diclorobenceno, clorobenceno, *n*-heptano, iso-butanol, *n*-butanol, etanol, metil terc-butil éter, isopropil etil éter y mezclas de los mismos.

Dado el caso es posible también llevar a cabo la reacción, dependiendo de los compuestos de partida, en sustancia, es decir sin añadir disolventes.

La reacción también se puede realizar en presencia de agua.

La reacción de los compuestos de la fórmula (II) con las aminas de la fórmula (III) se realiza preferentemente en presencia de un ácido de Brønstedt.

La relación molar entre el ácido de Brønstedt usado y las aminas de la fórmula (III) puede variar. La relación entre el ácido de Brønstedt 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.

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 se pueden usar 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, 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 (I) se puede realizar, 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 un experto mediante ensayos rutinarios. Por ejemplo, la reacción de preparación de compuestos de la fórmula general (I) se puede realizar a una temperatura de 20 a 200 °C, preferentemente de 20 a 150 °C.

La estequiometría de los compuestos de partida usados de las fórmulas (II) y (III) puede variar en amplios intervalos y en general no está sujeta a ninguna limitación especial. Se pueden determinar fácilmente estequiometrias adecuadas de los compuestos de partida usados de las fórmulas (II) y (III) por parte del experto mediante pruebas rutinarias. Así la relación molar del compuesto de la fórmula general (II) con la amina usada de la fórmula general (III) puede ser por ejemplo 0,5 hasta 10, en especial 1 hasta 6, especialmente 1,05 hasta 2. La aplicación de grandes cantidades en el compuesto de la fórmula (III) es en principio posible, no obstante es perjudicial por motivos económicos.

Al finalizar la reacción se puede eliminar el agua de reacción por destilación de una parte del disolvente como azeótropo. En el caso de disolventes de alto punto de ebullición esto se puede realizar 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 se puede eliminar al finalizar la reacción por destilación. Esto se puede realizar a presión normal o a presión reducida, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

El aislamiento de los compuestos deseados de la fórmula general (I) se puede realizar, por ejemplo, también, mediante cristalización.

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-cloropiridin-3-il]metil](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona

A una suspensión de 46 g de éster etílico del ácido 2-etoxi-4,5-dihidro-4-oxo-furan-3-carboxílico y 39,3 g de *N*-[[[6-cloropiridin-3-il]metil]-2,2-difluorometilamina en 705 ml de butironitrilo se añadieron a temperatura ambiente 31,2 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. A continuación se enfrió a

temperatura ambiente y se lavó con 890 ml de agua. El disolvente se eliminó al vacío. Se obtuvieron 51 g de 4-[[6-cloropiridin-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (esto equivale a un rendimiento del 93 %)

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).

5 **Ejemplo 2: Preparación de éster isopropílico del ácido 2-isopropoxi-4,5-dihidro-4-oxo-furan-3-carboxílico**

Se dispusieron 20 g de éster diisopropílico de ácido malónico en 173 g de tolueno. A continuación se añadieron en porciones y a temperatura ambiente 12 g de terc-butolato de potasio. Dos horas después el disolvente se eliminó al vacío y de nuevo se mezcló con 173 g de tolueno. A 0 °C se añadieron gota a gota 6 g de cloruro de cloroacetilo y la mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 50 g de hielo y 100 ml de agua y se agitó 10 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el disolvente, se obtiene una mezcla 1:1 de éster isopropílico del ácido 2-isopropoxi-4,5-dihidro-4-oxo-furan-3-carboxílico (rendimiento del 45 %) y de éster diisopropílico de ácido malónico. La mezcla se pudo así usar en el siguiente nivel. Con ayuda de la cromatografía en columnas se aisló el éster isopropílico del ácido 2-isopropoxi-4,5-dihidro-4-oxo-furan-3-carboxílico.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 298 K) δ : 1,3 d (6 H), 1,50 d (6 H), 4,63 s (2H), 5,14 m (1H), 8,56 s (1H), 8,75 d (1H).

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

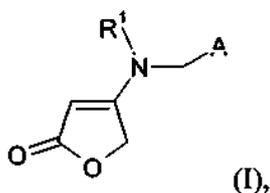
A una suspensión de 1,0 g de éster isopropílico del ácido 2-isopropoxi-4,5-dihidro-4-oxo-furan-3-carboxílico y 0,85 g de N-[[6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluorometilamina en 15,8 mg de butironitrilo se añadieron a temperatura ambiente 0,6 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con 10 ml de agua. El disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvo 1 g de 4-[[6-cloropiridin-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (esto equivale a un rendimiento del 95 %)

20 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).

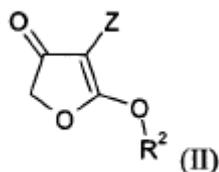
25

REIVINDICACIONES

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

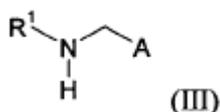


caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



5

con aminas de la fórmula (III)



en presencia de un ácido de Brønstedt, en la que

10

R¹ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo;

R² representa alquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxilalquilo, halocicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo;

15

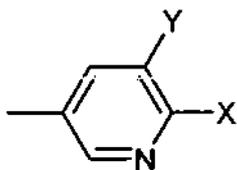
Z se selecciona de los grupos químicos $-(C=O)OR^3$ y $-(C=O)NR^1CH_2A$, en los que R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alquenoilo C₂₋₁₂, alquinoilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, arilalquilo C₇₋₁₉ o alquilarilo C₇₋₁₉, que pueden estar sustituidos en cada caso con uno o varios restos, que se seleccionan de entre -R', -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', $-(C=O)R'$, -CN y -CONR₂, en los que R' representa hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂;

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 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, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que dado el caso está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, alquiltio C₁₋₃, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, o alquilsulfonilo C₁₋₃, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, o representa

25



en la que

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

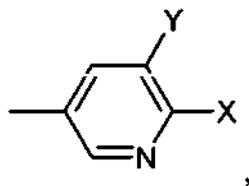
5 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, haloalqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₁₂, halocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₂, alcoxialquilo C₁₋₁₂, halocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₁₂ o aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₁₂;

10 R² representa alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, haloalqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₁₂, halocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₂, alcoxialquilo C₁₋₁₂, halocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₁₂ o aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₁₂;

Z se selecciona de los grupos químicos -(C=O)OR³ y -(C=O)NR¹CH₂A, en los que R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, arilalquilo C₇₋₁₉ o alquilarilo C₇₋₁₉, que pueden estar sustituidos en cada caso con uno o varios restos, que se seleccionan de entre -R', -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR₂, en los que R' representa hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂;

15 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

20 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 C₁₋₄, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, alquiltio C₁₋₃, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, o alquilsulfonilo C₁₋₃, que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro, o representa



en la que

25 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.

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

30 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, 5,6-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;

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

35 Z representa un grupo químico -(C=O)OR³, en el que R³ representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o butilo; y

R² representa alquilo C₁₋₁₂.

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

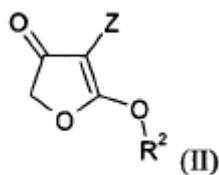
A representa 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo o 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo;

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

Z representa -CO₂CH₂CH₃ o -CO₂CH₃; y.

R² representa etilo, isopropilo o butilo.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un disolvente que se selecciona de entre dioxano, butironitrilo, propionitrilo, acetonitrilo, DME, tolueno, metil-THF, diclorobenceno, clorobenceno, n-heptano, iso-butanol, n-butanol, etanol, metil terc-butil éter, isopropil etil éter y mezclas de los mismos.
- 5 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.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la relación molar del compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula (III) es de 1 hasta 6.
9. Compuestos de la fórmula (II)



10

en la que los restos Z y R² se definen como en una de las reivindicaciones 1, 3 o 4, con la condición de que R² no represente etilo o fenilo.