

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 954**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/08** (2006.01)

**C07C 229/30** (2006.01)

**C07D 213/38** (2006.01)

**C07D 213/61** (2006.01)

**C07D 307/58** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 10166545 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2253610**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos enamino carbonilos y su uso para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos**

30 Prioridad:

**18.09.2007 EP 07116638**

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

**14.02.2014**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)  
BCS-BPA-LP-PL Gebäude 6100 Alfred-Nobel-  
Strasse 50  
40789 Monheim , DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 442 954 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 para la preparación de compuestos enamino-carbonilos y su uso para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos

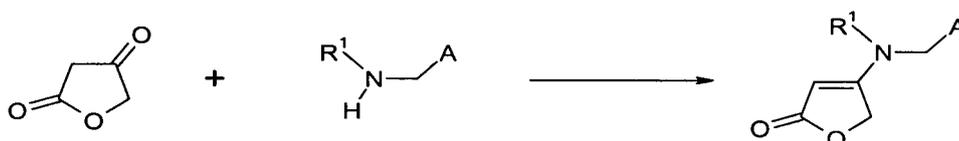
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos, así como de los compuestos intermedios y de partida correspondientes que intervienen o se usan en el procedimiento según la invención. Otro objetivo de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos intermedios o de partida correspondientes.

10 Del documento EP 0539588 A1 se conocen determinados compuestos 4-aminobut-2-enóidos sustituidos como compuestos con actividad insecticida. Además, las solicitudes de patente WO 2007/115644, WO 2007/115643 y WO 2007/115646 describen también compuestos correspondientes 4-aminobut-2-enóidos de actividad insecticida.

15 H. Böhme "Kondensationsprodukte aus gamma-Chloracetatessigester und primären aromatischen oder heteroaromatischen Aminen", Arch. Pharm. 310, 1976, páginas 26 – 29 divulga la reacción de anilina con gamma-cloroacetoacético (Ia) en sustancia, es decir sin disolvente. Además los componentes se unen en presencia de ácido sulfúrico y se remueven varios días a elevada temperatura. Sin embargo la reacción según la invención no se divulga.

En general, los compuestos enamino-carbonilos se sintetizan a partir de ácido tetrónico y una amina, según el esquema 1 siguiente. Este modo de proceder se describe, por ejemplo, en el documento EP 0539588 A1, así como en Heterocycles vol. 27, n° 8, páginas 1907 a 1923 (1988).

Esquema 1:



En este procedimiento es desventajoso, en particular, que como compuesto de partida se necesita ácido tetrónico anhidro, cuya preparación es laboriosa y costosa.

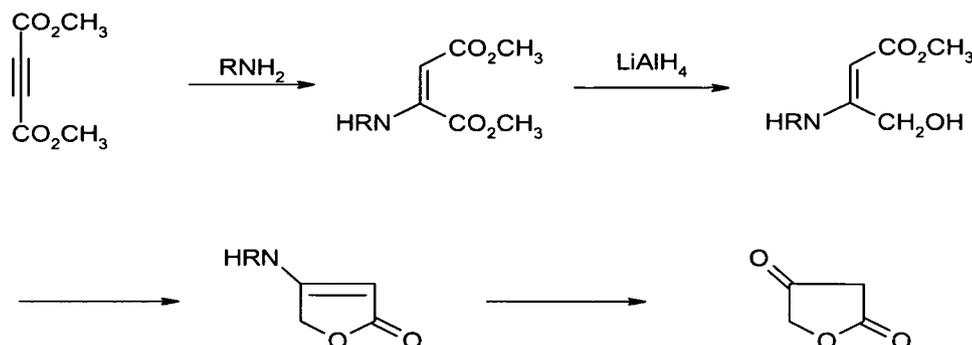
25 De este modo, por lo general, el ácido tetrónico se prepara a partir de éster acetoacético a través de una bromación y una subsiguiente hidrogenación (véase Synthetic Communication, 11(5), páginas 385 a 390 (1981)). En ello, el rendimiento total de ácido tetrónico a partir de éster acetoacético es inferior al 40 %, lo que hace que el procedimiento sea poco atractivo desde el punto de vista industrial.

30 En el documento CH-PS 503722 se describe otro procedimiento para la preparación de ácido tetrónico. En este se hace reaccionar éster 4-cloroacetoacético con una amina aromática para dar 3-amilaminocrotonolactona y el ácido tetrónico se libera a continuación mediante tratamiento con ácidos minerales. La desventaja de este procedimiento reside en que el aislamiento del ácido tetrónico solamente es posible por sublimación en alto vacío, lo que hace que este procedimiento sea asimismo poco atractivo desde el punto de vista industrial.

En el documento EP 0153615 A se describe otro procedimiento para la preparación de ácido tetrónico, en el que se parte de ésteres 2,4-dicloroacetoacéticos. Este procedimiento, igualmente consistente en varias etapas y laborioso, suministra el compuesto deseado asimismo con un rendimiento total moderado de tan solo el 65 %.

35 En Tetrahedron Letters, n° 31, páginas 2683 y 2684 (1974) se describe la preparación de ácido tetrónico y de un compuesto enamino-carbonilo correspondiente. La síntesis descrita en este artículo se reproduce en el esquema 2 siguiente. Como reactante se usa aquí éster dimetilico de ácido acetileno-carboxílico.

Esquema 2:



En este procedimiento es desventajoso el bajo rendimiento total de tan solo el 30 %, así como la necesidad de tener que usar reactivos costosos, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>).

Además, del estado de la técnica se conoce un procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos a partir de tetronato de metilo (J. Heterocyclic Chem., 21, 1753 (1984)). Como material de partida para este procedimiento se usa éster de ácido 4-bromo-3-metoxibut-3-enocarboxílico, que es asimismo costoso.

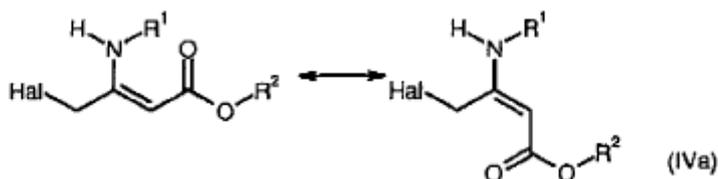
Otro procedimiento parte de un éster 4-cloroacetoacético, que se hace reaccionar con aminas (Heterocycles, vol. 27, n° 8, 1988, páginas 1907 a 1923). La reacción para dar aminofurano se realiza en un paso. A este respecto, la amina se añade junto con ácido acético glacial a una solución de éster 4-cloroacetoacético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

Del documento EP 0123095 A se conoce un procedimiento en el que se prepara amida de ácido tetrónico a partir de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico. El éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico es costoso y de preparación laboriosa, de manera que no es posible una síntesis rentable con este procedimiento.

Otro procedimiento para la preparación de ácido tetrónico a partir de ésteres malónicos y cloruro de cloroacetilo se conoce de J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972), n° 9/10, páginas 1225 a 1231. Este procedimiento suministra el compuesto objetivo que se desea con un rendimiento de tan solo el 43 %. En la solicitud de patente internacional WO 2007/115644 mencionada anteriormente se describe la preparación de 4-aminobut-2-enóidos, 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 (véanse los ejemplos de preparación, procedimiento 2, ejemplo (3)). El documento PCT/EP2007/002386 describe también la preparación de 4-aminobut-2-enóidos, 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-[[[2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con 2-cloro-5-clorometilpiridina (véanse los ejemplos de preparación, procedimiento 3, ejemplo (4)). Preferentemente, las reacciones se realizan con hidruros de litio o de sodio. Por lo general, estos sustratos son costosos y, a la vez, de difícil manejo por razones de seguridad. Por el contrario, en el procedimiento según la invención se usan bases económicas y de más fácil manejo en cuanto a tecnología de seguridad, por ejemplo NaOH.

El objetivo de la presente invención consistió en proporcionar un procedimiento nuevo y rentable para preparar compuestos 4-aminobut-2-enóidos y para preparar compuestos de partida para este procedimiento.

Por lo tanto, es objetivo de la presente invención un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general (IVa) según la reivindicación 1



en la que

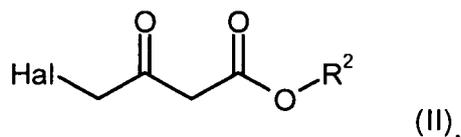
R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoretilo, o 2,2-difluoroetilo,

R<sup>2</sup> representa metilo o etilo y

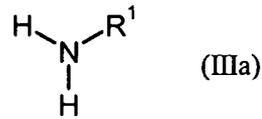
Hal representa cloro

#### caracterizado porque

se hace reaccionar un éster 4-haloacetoacético de la fórmula general (II)

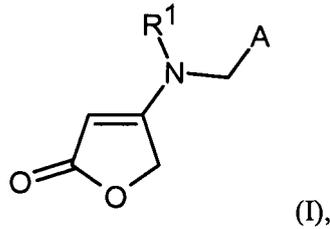


en la que R<sup>2</sup> y Hal tiene el significado mencionado anteriormente, con una amina de la fórmula (IIIa)



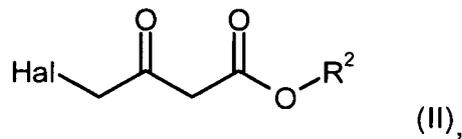
en la que  $\text{R}^1$  tiene el significado mencionado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IVa).

Además se divulga un procedimiento para preparar 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula general (I)



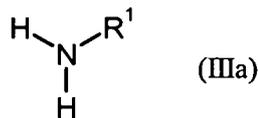
5 en la que

A tiene los significados mencionados posteriormente y  $\text{R}^1$  tiene los significados mencionados anteriormente, **caracterizado porque** se hace reaccionar un éster 4-haloacetoacético de la fórmula general (II)

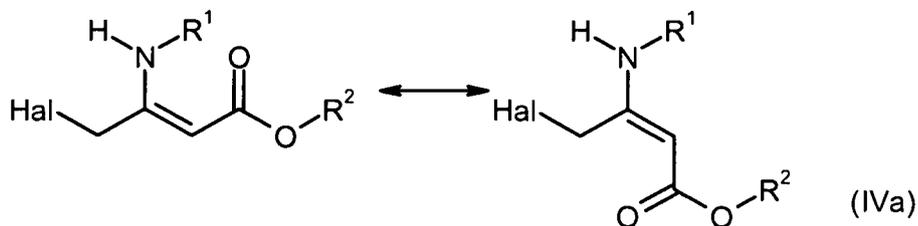


en la que  $\text{R}^2$  y Hal tienen el significado mencionado anteriormente,

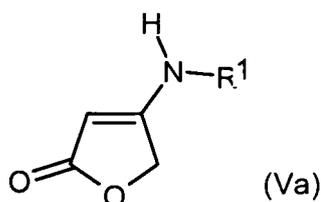
10 a) con una amina de la fórmula (IIIa)



en la que  $\text{R}^1$  tiene el significado mencionado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IVa),



15 a continuación el compuesto de la fórmula (IVa) sufre una ciclación térmica en presencia de un disolvente para dar un compuesto de la fórmula (Va)



y el compuesto de la fórmula (Va) se hace reaccionar en el último paso con un compuesto de la fórmula (VIa)

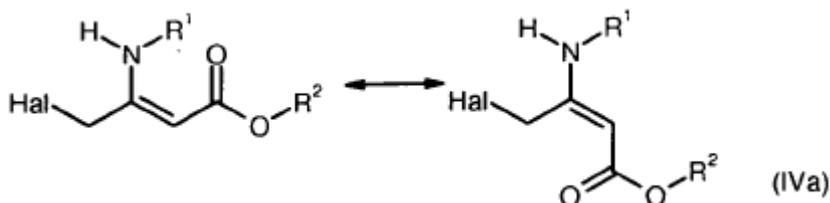


en la que A y E tienen el significado mencionado posteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (I)

- 5 A representa el resto 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo o 5,6-dicloropirid-3-ilo; y grupos salientes E son cloro, bromo o yodo, o mesilato, tosilato o SO<sub>2</sub>Me.

De manera sorprendente, los 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) se pueden preparar en las condiciones según la invención con muy buenos rendimientos y un alto grado de pureza, con lo que el procedimiento según la invención supera las desventajas mencionadas anteriormente. Mediante el procedimiento según la invención se pudieron duplicar los rendimientos en comparación con el procedimiento conocido del estado de la técnica que parte de éster 4-cloroacetoacético, al que se hace reaccionar con aminas (Heterocycles, vol. 27, n° 8, 1988, 1907-1923). Mediante el procedimiento según la invención también se pudo aumentar considerablemente el rendimiento en comparación con el procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos descrito en el documento WO 2007/115644 (véase anteriormente).

Otro objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula (IVa)



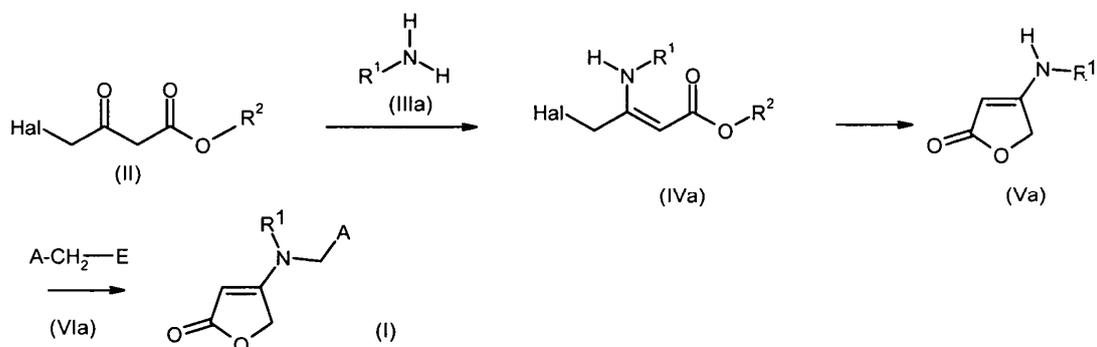
en la que

Hal representa cloro y

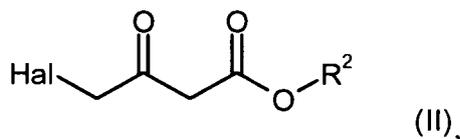
- 20 R<sup>1</sup>, A y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente.

El procedimiento divulgado se puede explicar mediante el esquema siguiente 3a:

Esquema 3a



Los ésteres 4-haloacetoacéticos usados según la presente invención son compuestos según la fórmula general (II)



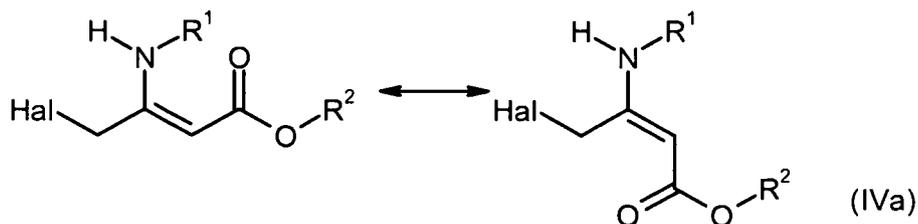
en la que R<sup>2</sup> representa metilo o etilo, y Hal representa Cl.

Los compuestos ésteres de ácido 4-haloacetoacético se pueden adquirir comercialmente o se pueden preparar fácilmente según procedimientos conocidos de la bibliografía (Organic Syntheses (1973), 53, 1882; patente de los EE. UU. n° 4.468.356).

La reacción del éster 4-haloacetoacético con la amina de la fórmula (IIIa) para dar un compuesto con la fórmula (IVa) puede tener lugar en presencia de tolueno o mezclas de tolueno y etanol.

Las aminas de la fórmula (IIIa) se pueden adquirir comercialmente o se pueden preparar según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase 2-fluoroetilamina: patente de los EE.UU. n° 4030994 (1977); 3-fluoro-*n*-propilamina: documento US 6252087 B1; clorhidrato de 3,3-difluoroprop-2-enilamina: documento WO 2001/007414 A1; 3,3-dicloroprop-2-enilamina: documento DE 2747814; 2-cloro-2-fluorociclopropilamina, 2,2-diclorociclopropilamina: K. R. Gassen, B. Baasner, J. Fluorine Chem. 49, 127-139, 1990; compuestos de la fórmula (IIIa) o (IIIb) en la que R<sup>1</sup> representa alquilo, aminas primarias: véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen XI/1, 4.<sup>a</sup> edición 1957, editorial Georg Thieme Stuttgart, pág. 648; M. L. Moore en "The Leuckart Reaction" en: Organic Reactions, vol. 5, 2<sup>a</sup> edición 1952, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. Londres).

Los compuestos de la fórmula (IVa) se hallan como mezcla E/Z.



Para la reacción del compuesto de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (IIIa) se puede añadir, dado el caso, un ácido de Lewis como catalizador. Algunos ejemplos de estos son ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético. Se prefiere usar ácido acético.

La amina de la fórmula (III) se puede usar también en forma de sal. De este modo es posible suprimir o reducir la adición del ácido de Lewis.

La reacción del compuesto de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (IIIa) se puede realizar a presión normal y a temperaturas de 10 °C a 40 °C, con la máxima preferencia de 10 °C a 30 °C. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (IVa) o para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en que la reacción del compuesto de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (IIIa) tiene lugar a 10 °C a 40 °C a presión normal. La duración de la reacción es entre 0,5 y 10 horas, tiempos de reacción más prolongados no tienen un efecto desventajoso. El disolvente se puede retirar por destilación o al vacío en el intervalo de temperaturas de 20 °C a 35 °C.

La ciclación del compuesto de la fórmula (IVa) para dar el compuesto de la fórmula (Va) se puede realizar en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados se eligen, por ejemplo, del grupo compuesto por hidrocarburos alifáticos y aromáticos, como n-hexano, benceno, tolueno y xileno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; éteres como difeniléter, metil-*tert*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol o THF; y nitrilos como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; en lo que se prefiere tolueno.

La ciclación del compuesto de la fórmula (IVa) para dar el compuesto de la fórmula (Va) se puede realizar en vacío, a presión normal o con sobrepresión y a temperaturas de -20 °C a 200 °C, preferentemente a 40 °C-150 °C. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en el que la ciclación térmica del compuesto de la fórmula (IVa) para dar el compuesto de la fórmula (Va) y del compuesto de la fórmula (IVb) para dar el compuesto de la fórmula (Vb) tiene lugar a 40 °C hasta 150 °C. La duración de la reacción es entre 1 y 10 horas, tiempos de reacción más prolongados no tienen un efecto desventajoso.

El aislamiento del compuesto de la fórmula (Va) tiene lugar por cristalización o por retirada del disolvente.

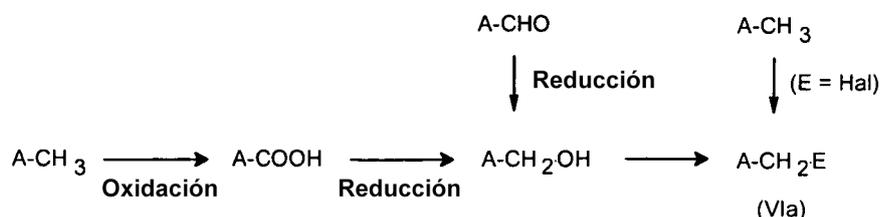
La preparación de los 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) tiene lugar por reacción del compuesto de la fórmula (Va) con compuestos de la fórmula (VIa).

Los compuestos de la fórmula (VIa) se pueden adquirir en parte comercialmente, son en parte conocidos y se pueden obtener según procedimientos conocidos (por ejemplo, 2-cloro-5-clorometil-1,3-tiazol: documentos DE 3631538 (1988), EP 446913 (1991), EP 780384 (1977), EP 775700 (1977), EP 794180 (1997), WO 9710226 (1997); 6-cloro-3-clorometilpiridina: documentos DE 3630046 A1 (1988), EP 373464 A2 (1990), EP 393453 A2 (1990), EP 569947 A1 (1993); 6-cloro-3-bromometilpiridina: I. Cabanal-Duvillard y col., Heterocycl. Commun. 5, 257-262 (1999); 6-bromo-3-clorometilpiridina, 6-bromo-3-hidroximetilpiridina: patente de los EE. UU. 5420270 A (1995); 6-fluoro-3-clorometilpiridina: J. A. Pesti y col., J. Org. Chem. 65, 7718-7722 (2000); 6-metil-3-clorometilpiridina: documento EP 302389 A2, E. v der Eycken y col., J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 5, 928-937 (2002); 6-trifluorometil-3-clorometilpiridina: documento WO 2004/082616 A2; 2-cloro-5-clorometilpirazina: documento JP 05239034 A2).

Las rutas generales para la preparación de compuestos de la fórmula (VIa) se reproducen en el esquema 4 a continuación.

15

#### Esquema 4



E = halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo; mesilato, tosilato o SO<sub>2</sub>Me

A = definido como anteriormente

Por ejemplo, los ácidos carboxílicos heterocíclicos (A-COOH) se pueden transformar según procedimientos conocidos de la bibliografía en los correspondientes compuestos hidroximetílicos heterocíclicos (A-CH<sub>2</sub>-OH) que, a continuación, se hacen reaccionar según procedimientos conocidos de la bibliografía para dar compuestos hidroximetílicos heterocíclicos activados (A-CH<sub>2</sub>-E, E = tosilato, mesilato) o compuestos halometílicos heterocíclicos (A-CH<sub>2</sub>-E, E = halógeno). Estos últimos se pueden obtener también a partir de los heterociclos con grupos metilo (A-CH<sub>3</sub>) correspondientes usando agentes de halogenación adecuados conocidos de la bibliografía.

Como grupo saliente E se mencionan grupos elegidos entre cloro, bromo o yodo, o mesilato, tosilato o SO<sub>2</sub>Me como grupos salientes adecuados. Se prefieren cloro, bromo y mesilato.

Preferentemente, la reacción tiene lugar en presencia de una base. Las bases adecuadas son bases orgánicas e inorgánicas usadas normalmente en tales reacciones. Preferentemente se usan bases que se eligen, por ejemplo, del grupo compuesto por hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. A este respecto se prefieren especialmente amida de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, metanolato de sodio, *terc*-butanolato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de cesio. Se prefieren muy especialmente hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en el que la reacción del compuesto de la fórmula (Va) con el compuesto de la fórmula (VIa) para dar el compuesto de la fórmula (I) tiene lugar en presencia de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Además se prefieren aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilanelina, *N,N*-dimetilbencilamina, piridina, alquilpiridinas como 2-metil-5-etilpiridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) y diazabicycloundeceno (DBU).

La relación molar entre la base y la tetronamida de la fórmula (Va) usada es, por ejemplo, de 0,5-10, preferentemente de 0,9-6, con preferencia especial de 1,0-2. En principio, es posible el empleo de mayores cantidades de base, pero no conduce a ninguna forma de realización preferente y es desventajoso por razones económicas.

La relación molar entre el agente alquilante de la fórmula (VIa) y la tetronamida de la fórmula (Va) usada es, por ejemplo, de 0,5-3, preferentemente de 0,9-2, con preferencia especial de 1,0-1,5. En principio, es posible el empleo de mayores cantidades de agente alquilante, sin embargo no conduce a ninguna forma de realización preferente y es desventajoso por razones económicas.

Dado el caso, en la reacción de la tetronamida de la fórmula (Va) con el agente alquilante de la fórmula (VIa) se puede usar un catalizador de transferencia de fase como compuestos de amonio o fosfonio cuaternario.

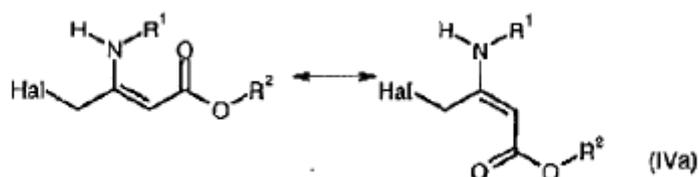
La reacción de las tetronamidas de la fórmula (Va) con el agente alquilante de la fórmula (VIa) puede tener lugar en

5 sustancia o en un disolvente, preferentemente la reacción se realiza en un disolvente, que se elige entre los disolventes habituales, inertes en las condiciones de reacción prevalecientes. Se prefieren hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como éter de petróleo, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter (MTBE), metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, metil-THF, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, *n*- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona (NMP); o mezclas de estos.

10 La reacción de la tetronamida de la fórmula (Va) con el agente alquilante de la fórmula (VIa) se puede realizar en vacío, a presión normal o con sobrepresión y a temperaturas desde 0 °C a 150 °C. Preferentemente, la reacción tiene lugar a presión normal y a temperaturas de 10 °C a 90 °C. La duración de la reacción es entre 1 y 30 horas, tiempos de reacción más prolongados no tienen un efecto desventajoso.

La purificación final del los 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) puede tener lugar por los procedimientos de purificación habituales. Preferentemente, la purificación tiene lugar por cristalización.

15 Otro objeto de la presente invención son los compuestos de las fórmulas (IVa), en que Hal representa Cl, así como su uso según la reivindicación 4 y 5.



Los procedimientos para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) y de los productos de partida para dicha preparación se describen en los ejemplos siguientes, que ilustran la descripción anterior.

#### 20 **Ejemplos de preparación:**

##### Ejemplo 1 (según la invención)

A una solución de 300 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 519 ml de tolueno y 200 ml de etanol se añaden 20,8 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 188,7 g de una solución de metilamina al 33 % en etanol. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 328 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(metilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 91 % (esto corresponde a un rendimiento del 92 %).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 298K) δ: 1,25 t (3H), 3,01 d (3H), 4,00 s (1H), 4,10 q (2H), 4,67 s + 4,96 s (1H) E/Z, 8,22 s (1H,NH)

##### Ejemplo 2 (según la invención)

30 A una solución de 30 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 90 ml de tolueno y 30 ml de etanol se añaden 2 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 8,9 g de etilamina. A continuación la mezcla se agita durante 6 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 37,7 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(etilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 88 % (esto corresponde a un rendimiento del 98 %).

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 1,16 m (6H), 2,81 q + 2,96 q (2H) E/Z, 3,32 q (2H), 4,32 s (2H), 4,43 s + 4,70 s (1H) E/Z, 8,3-9,3 ancho (1H,NH)

##### Ejemplo 3 (según la invención)

40 A una solución de 100 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 300 ml de tolueno y 100 ml de etanol se añaden 7 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 37,3 g de *n*-propilamina. A continuación la mezcla se agita durante 9 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 140,6 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(*n*-propilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 76 % (esto corresponde a un rendimiento del 88 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 0,92 t (3H), 1,16 t (3H) 1,56 m (2H), 3,26 q (2H), 4,00 m (2H), 4,31 s (2H), 4,44 s + 4,72 s (1H) E/Z, 7,7-8,8 ancho (1H,NH)

##### Ejemplo 4 (no según la invención)

45 A una solución de 100 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 300 ml de tolueno y 100 ml de etanol se añaden 7 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 38,3 g de isopropilamina. A continuación la mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 141,8 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(isopropilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 70 % (esto corresponde a un rendimiento del 82 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 1,16 t (3H), 1,21 d (6H), 3,26 q (2H), 4,00 m (1H), 4,34 s (2H), 4,44 s + 4,69 s (1H) E/Z, 7,7-9,0 ancho (1H,NH)

Ejemplo 5 (no según la invención)

- 5 A una solución de 100 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 300 ml de tolueno y 100 ml de etanol se añaden 6,7 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 48,3 g de n-butilamina. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 136,6 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(n-butilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 89 % (esto corresponde a un rendimiento del 94 %).

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 0,92 t (3H), 1,16 t (3H), 1,35 m (2H), 1,52 m (2H), 3,29 q (2H), 4,01 m (2H), 4,44 s + 4,72 s (1H) E/Z, 7,7-8,5 ancho (1H,NH)

Ejemplo 6 (no según la invención)

- 15 A una solución de 100 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 300 ml de tolueno y 100 ml de etanol se añaden 6,7 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 47,4 g de isobutilamina. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 140,8 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(isobutilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 79 % (esto corresponde a un rendimiento del 86 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 0,91 t (3H), 0,93 t (3H), 1,17 t (3H), 1,78 m (1H), 3,12 t (2H), 4,02 q (2H), 4,31 s (2H), 4,44 s + 4,69 s (1H) E/Z, 8,0-8,5 ancho (1H,NH)

Ejemplo 7 (según la invención)

- 20 A una solución de 100 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 300 ml de tolueno y 100 ml de etanol se añaden 6,7 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 46,5 g de 2-metoxietilamina. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 140,8 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(2-metoxietilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 88 % (esto corresponde a un rendimiento del 95 %).

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 1,16 t (3H), 3,27 d (2H), 3,37 s (3H), 3,46 d (2H), 3,99 m (2H), 4,32 s (2H), 4,49 s + 4,72 s (1H) E/Z, 7,7-8,5 ancho (1H,NH)

Ejemplo 8 (no según la invención)

- 30 A una solución de 100 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 300 ml de tolueno y 100 ml de etanol se añaden 6,7 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 65,7 g de bencilamina. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 157,8 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(bencilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 50 % (esto corresponde a un rendimiento del 52 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 1,11 t (3H), 3,95 q (2H), 4,24 d (2H), 4,34 s (2H), 4,44 s + 4,72 s (1H) E/Z, 7,20-7,40 m (5H), 8,3-8,8 ancho (1H,NH)

35 Ejemplo 9 (no según la invención)

- 40 A una solución de 2,1 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 12 ml de tolueno se añaden 0,15 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 2 g de 2-cloro-5-(aminometil)piridina disueltos en 4 ml de etanol. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 4,2 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-([6-cloropiridin-3-il]metilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 86 % (esto corresponde a un rendimiento del 98 %).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 298K) δ: 1,26 t (3H), 3,98 s (2H), 4,13 q (2H), 4,56 d (2H), 4,79 s + 4,99 s (1H) E/Z, 7,35 d (1H), 7,64 d (1H), 8,35 de (1H), 8,5-8,7 ancho (1H,NH)

Ejemplo 10 (según la invención)

- 45 A una solución de 197,2 g de éster etílico de ácido 4-cloroacetoacético en 1.080 ml de tolueno se añaden 13,3 ml de ácido acético. A una temperatura de 10 °C-30 °C se añaden gota a gota con refrigeración 100 g de 2,2-difluoroetilamina disueltos en 360 ml de etanol. A continuación la mezcla se agita durante 8 h a temperatura ambiente y el disolvente se retira al vacío a temperaturas de hasta 35 °C. Se obtienen 278 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(2,2-difluoroetilamino)but-2-enocarboxílico con una pureza del 93 % (esto corresponde a un rendimiento del 98 %).

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 1,17 t (3H), 3,73 m (2H), 4,04 q (2H), 4,36 s (2H), 4,84 s (1H), 6,03 t + 6,16 t + 6,31 t (1H, CHF<sub>2</sub>), 8,2-8,4 t (ancho) (1H,NH)

Ejemplo 11 (según la invención)

- 55 Se suspenden 328,8 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(metilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 1) en 519 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación se enfría a 20 °C y la materia sólida se filtra y se

lava con 150 ml de tolueno y con 150 ml de etanol. Se obtienen 142 g de 4-(metilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 95 % (esto corresponde a un rendimiento del 71 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 2,71 d (3H), 4,50 s (1H), 4,60 s (2H), 7,2-7,7 ancho (1H,NH)

Ejemplo 12 (según la invención)

- 5 Se suspenden 37,5 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(etilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 2) en 86,5 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se enfría a 20 °C y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 25,5 g de 4-(etilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 74 % (esto corresponde a un rendimiento del 75 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 1,12 t (3H), 3,07 m (2H), 4,51 s (1H), 4,60 s (2H), 7,4-7,7 ancho (1H,NH)

- 10 Ejemplo 13 (según la invención)

Se suspenden 140 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(n-propilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 3) en 216 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se enfría a 20 °C y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 100,3 g de 4-(n-propilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 86 % (esto corresponde a un rendimiento del 89 %).

- 15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 0,89 t (3H), 1,51 m (2H), 3,00 q (2H), 4,52 s (1H), 4,60 s (1H), 7,4-7,6 ancho (1H,NH)

Ejemplo 14 (no según la invención)

Se suspenden 50 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(n-butilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 5) en 86 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se enfría a 20 °C y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 40,7 g de 4-(n-butilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 86 % (esto corresponde a un rendimiento del 99 %).

- 20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 0,89 t (3H), 1,33 m (2H), 1,50 m (2H), 3,01 q (2H), 4,51 s (1H), 4,59 s (2H), 7,4-7,7 ancho (1H,NH)

Ejemplo 15 (no según la invención)

- 25 Se suspenden 140 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(isobutilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 6) en 216 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se enfría a 20 °C y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 104 g de 4-(isobutilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 87 % (esto corresponde a un rendimiento del 92 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 0,89 d (6H), 1,79 m (1H), 2,84 t (2H), 4,52 s (1H), 4,61 s (2H), 7,4-7,7 ancho (1H,NH)

Ejemplo 16 (no según la invención)

- 30 Se suspenden 157 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(bencilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 8) en 259 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación se enfría a 20 °C y la materia sólida se filtra y se lava con 100 ml de tolueno. Se obtienen 109 g de 4-(bencilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 92 % (esto corresponde a un rendimiento del 86 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 4,27 d (2H), 4,58 s (1H), 4,67 s (2H), 7,26-7,45 m (5H), 7,9-8,2 ancho (1H,NH)

- 35 Ejemplo 17 (no según la invención)

Se suspenden 18,8 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-([6-cloropiridin-3-il]metil)amino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 9) en 86 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 9 h. A continuación se enfría a 20 °C y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 16,1 g de 4-([6-cloropiridin-3-il]metil)amino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 96 % (esto corresponde a un rendimiento del 87 %).

- 40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 298K) δ: 4,33 d (2H), 4,66 s (1H), 4,72 s (2H), 6,5-6,7 ancho (1H,NH), 7,32 d (1H), 7,63 d (1H), 8,34 d (1H)

Ejemplo 18 (según la invención)

- 45 Se suspenden 280 g de éster etílico de ácido 4-cloro-3-(2,2-difluoroetilamino)but-2-enocarboxílico (ejemplo 10) en 709 g de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación se enfría a 20 °C y la materia sólida se filtra y se lava con 100 ml de tolueno. Se obtienen 183 g de 4-(difluoroetilamino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 97 % (esto corresponde a un rendimiento del 96 %).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 3,44-3,59 m (2H), 4,65 s (1H), 4,77 s (2H), 6,60 t + 6,14 t + 6,28 t (1H, CHF<sub>2</sub>), 7,4-7,9 ancho (1H,NH)

Ejemplo 19 (según la invención)

- 50 Se ponen 30 g de 4-(metilamino)furan-2(5H)-ona (ejemplo 11) en 450 ml de dimetoxietano a temperatura ambiente. A continuación se añaden 12,6 g de hidróxido de sodio y a una temperatura de 40 °C se añaden de manera

dosificada 225 g de una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina al 20 % en dimetoxietano. La mezcla se agita durante otras 6 h a 50 °C. La mayor parte del disolvente se retira al vacío y al residuo se le añaden 300 ml de agua. La materia sólida se filtra, se lava con 150 ml de agua y se seca al vacío. Se obtienen 58,7 g de 4-([6-cloropiridin-3-il]metil)(metil)amino)furan-2(5H)-ona con una pureza del 94 % (esto corresponde a un rendimiento del 87 %).

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 298K) δ: 2,88 s (3H), 4,47 s (2H), 4,74 s (1H), 4,89 s (2H), 7,52 d (1H), 7,78 d (1H), 8,37 s (1H)

Ejemplo 20 (no según la invención)

10 Se ponen 6,3 g de 4-(bencilamino)furan-2(5H)-ona (ejemplo 16) en 75 ml de dimetoxietano a temperatura ambiente. A continuación se añaden 1,1 g de hidróxido de sodio y a una temperatura de 40 °C se añaden de manera dosificada 25,5 g de una solución de 2-cloro-5-(clorometil)piridina al 20 % en dimetoxietano. La mezcla se agita durante otras 6 h a 50 °C. La mayor parte del disolvente se retira al vacío y al residuo se le añaden 50 ml de agua y 50 ml de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 8 g de 4-{bencil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (esto corresponde a un rendimiento del 85 %).

15 RMN-<sup>1</sup>H (acetronitrilo-d<sub>3</sub>) δ: 4,40 (s, 4H) 4,71 (s, 1H) 4,87 (s, 2H) 7,23 (d, J=7,37 Hz, 2H) 7,28-7,33 (m, 1H) 7,33-7,38 (m, 3H) 7,61 (dd, J=8,25, 2,64 Hz, 1H) 8,20 (d, J=2,20 Hz, 1H)

Ejemplo 21 (no según la invención)

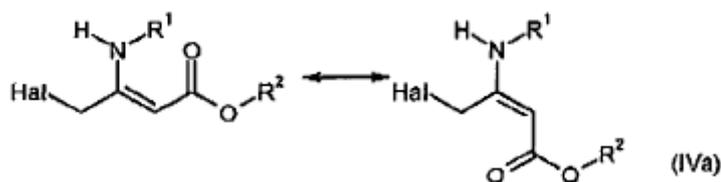
20 Se ponen 6,3 g de 4-(bencilamino)furan-2(5H)-ona (ejemplo 16) en 75 ml de dimetoxietano a temperatura ambiente. A continuación se añaden 1,3 g de hidróxido de sodio y a una temperatura de 40 °C se añaden de manera dosificada 34,4 g de una solución de 2-cloro-5-(clorometil)-1,3-tiazol al 15 % en dimetoxietano. La mezcla se agita durante otras 6 h a 50 °C. La mayor parte del disolvente se retira al vacío y al residuo se le añaden 50 ml de agua y 50 ml de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 6,9 g de 4-{bencil[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (esto corresponde a un rendimiento del 71 %).

25 Ejemplo 22 (no según la invención)

30 Se ponen 6,3 g de 4-(bencilamino)furan-2(5H)-ona (ejemplo 16) en 75 ml de dimetoxietano a temperatura ambiente. A continuación se añaden 1,1 g de hidróxido de sodio y a una temperatura de 40 °C se añaden de manera dosificada 4 g de cloruro de bencilo. La mezcla se agita durante 7 h más a 50 °C. La mayor parte del disolvente se retira al vacío y al residuo se le añaden 50 ml de agua y 50 ml de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira al vacío. Se obtienen 5,6 g de 4-(dibencilamino)furan-2(5H)-ona (esto corresponde a un rendimiento del 68 %).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (IVa)



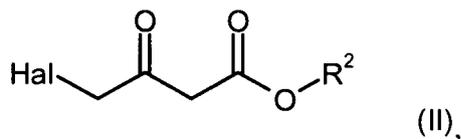
5 en la que

R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoretilo o 2,2-difluoroetilo,

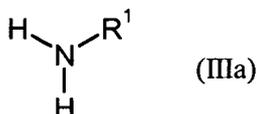
R<sup>2</sup> representa metilo o etilo y

Hal representa cloro,

10 en el que se hace reaccionar un éster 4-haloacetoacético de la fórmula (II)



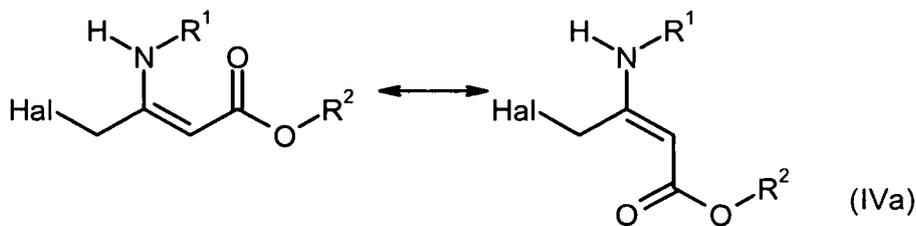
con una amina de la fórmula (IIIa)



15 en el que en las fórmulas (II) y (IIIa) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Hal tienen el significado mencionado anteriormente, se hace reaccionar en tolueno o en una mezcla de tolueno y etanol y a temperaturas de 10° C hasta 40° C a presión normal, en el que a continuación se retira tolueno o una mezcla de tolueno o etanol por destilación o al vacío en el intervalo de temperaturas de 20 °C a 35 °C.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que un ácido de Lewis, que se selecciona de un grupo consistente en ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético, se añade a la reacción.

20 3. Compuestos de la fórmula (IVa)



en la que

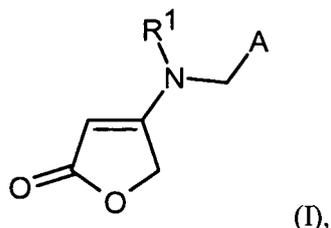
R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoretilo o 2,2-

difluoroetilo,

R<sup>2</sup> representa metilo o etilo; y

Hal representa cloro.

- 5 4. Uso de un compuesto de la fórmula (IVa), que se define y prepara como en la reivindicación 1, para preparar un 4-aminobut-2-enólido de la fórmula (I)

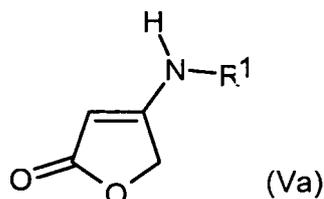


en la que

A representa el resto 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo o 5,6-dicloropirid-3-ilo; y

- 10 R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoretilo o 2,2-difluoroetilo,

en el que el compuesto de la fórmula (IVa) se somete a una ciclación térmica en presencia de un disolvente para dar un compuesto de la fórmula (Va)



- 15 y el compuesto de la fórmula (Va) se hace reaccionar en un último paso con un compuesto de la fórmula (VIa)



en la que

A tiene el significado mencionado anteriormente y

E representa un grupo saliente, que se ha seleccionado entre cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato o SO<sub>2</sub>Me.

- 20 5. El uso según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la ciclación térmica del compuesto de la fórmula (IVa) para dar el compuesto de la fórmula (Va) tiene lugar a una temperatura de 40°C a 150°C.