

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 996**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/08** (2006.01)

**C07C 229/30** (2006.01)

**C07D 213/38** (2006.01)

**C07D 213/61** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 307/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08801864 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2203410**

54 Título: **Procedimiento para preparar 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:

**29.05.2014**

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 2 463 996 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 preparar 4-aminobut-2-enóidos

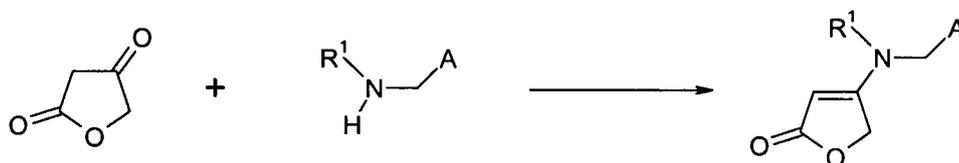
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos, así como de los compuestos intermedios y de partida correspondientes que intervienen o se usan en el procedimiento según la invención. Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación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

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.

10 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-cloroacetoacetato (Ia) en sustancia, es decir sin disolventes. Además los componentes se juntan en presencia de ácido sulfúrico y se agitan varios días a elevada temperatura. Sin embargo la reacción según la invención no se divulga.

15 En general, los compuestos enamino-carbónicos 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:



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

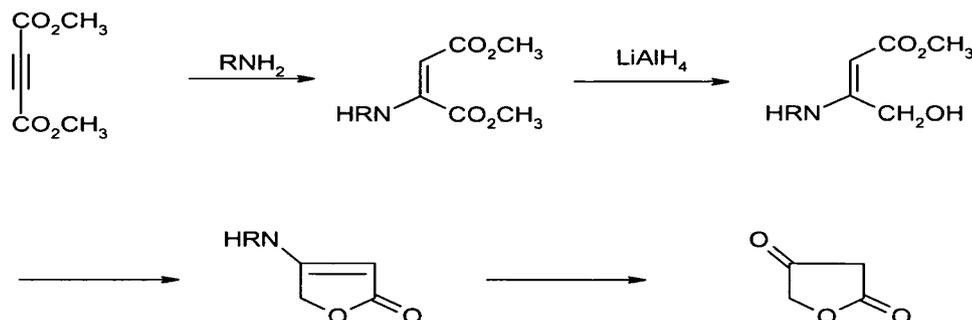
25 De este modo, por lo general, el ácido tetrónico se prepara a partir de éster acetoacético a través de una bromación y una subsiguiente hidrogenación (véase Synthetic Communication, 11(5), páginas 385 a 390 (1981)). En ello, el rendimiento total de ácido tetrónico a partir de éster acetoacético es 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 de 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-carbónico 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:



40 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.

5 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 disolución 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%.

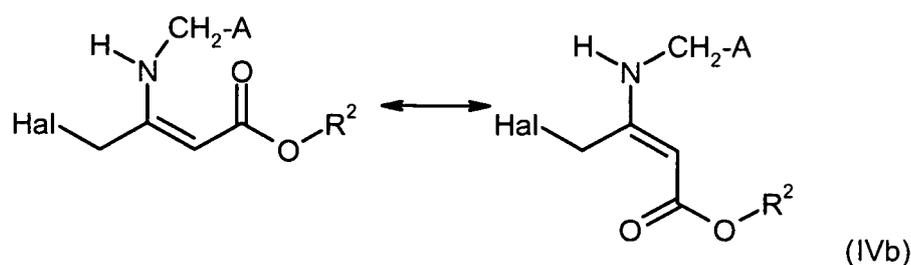
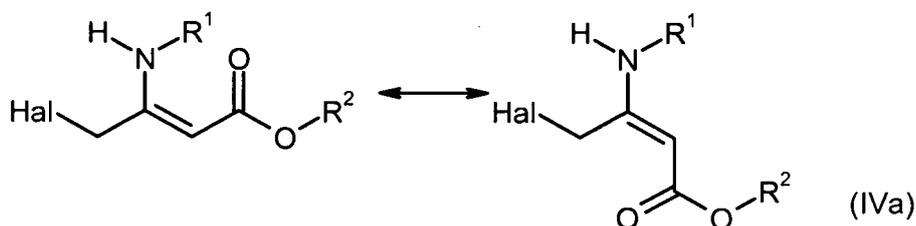
10 Del documento EP 0123095 A se conoce un procedimiento en el que se prepara amida de ácido tetrónico a partir de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico. El éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico es costoso y de preparación laboriosa, de manera que no es posible una síntesis rentable con este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

15 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.

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

Además se divulga un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general (IVa) o (IVb)



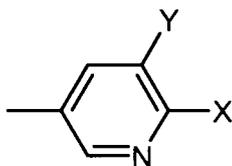
en la que

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

35 A representa un resto pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, el cual, dado el caso, está sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (el cual, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (el cual, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro) o alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (el cual, dado el caso, está sustituido con flúor y/o cloro),

o

A representa un resto



en el que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo,

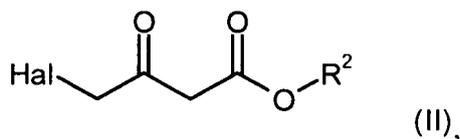
Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano,

5  $R^1$  representa alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo,

$R^2$  representa alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , arilo  $C_5$ - $C_8$  o arilalquilo, preferentemente alquilo  $C_1$ - $C_6$ , con preferencia especial metilo o etilo y

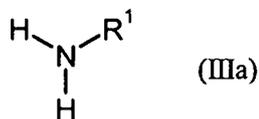
Hal representa cloro, bromo o yodo,

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



en la que  $R^2$  y Hal tienen los significados mencionados anteriormente,

a) con una amina de la fórmula (IIIa)



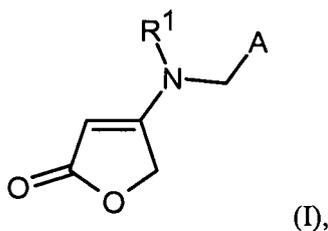
15 en la que  $R^1$  tiene el significado mencionado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IVa), o

b) con una amina de la fórmula (IIIb)



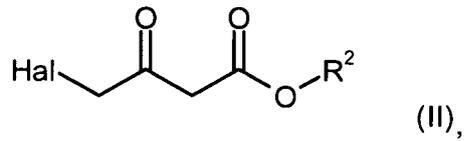
en la que A tiene el significado mencionado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IVb).

20 Objeto de la presente invención es un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula general (I)



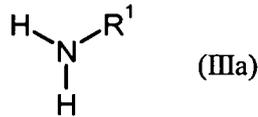
en la que

A y  $R^1$  tienen los significados mencionados anteriormente, caracterizado porque se hace reaccionar un éster 4-haloacetoacético de la fórmula general (II)

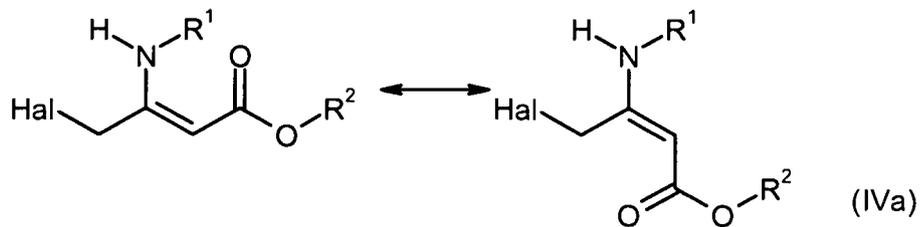


en la que  $\text{R}^2$  y Hal tienen los significados mencionados anteriormente,

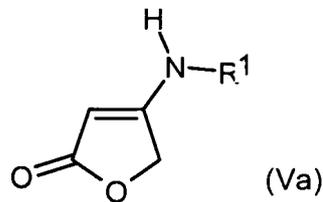
a) con una amina de la fórmula (IIIa)



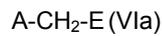
5 en la que  $\text{R}^1$  tiene el significado mencionado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IVa),



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)



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

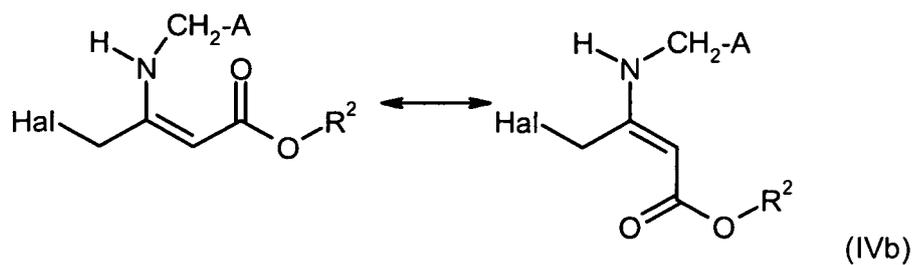


en la que A tiene el significado mencionado anteriormente y E representa un grupo saliente, para dar un compuesto de la fórmula (I); o

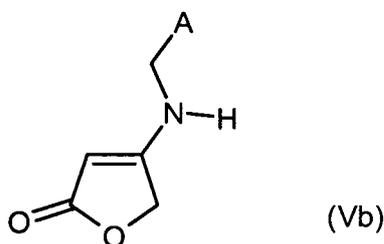
b) con una amina de la fórmula (IIIb)

15  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{A} \quad (\text{IIIb})$

en la que A tiene el significado mencionado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IVb),



a continuación el compuesto de la fórmula (IVb) se cicla térmicamente en presencia de un disolvente para dar un compuesto de la fórmula (Vb)



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

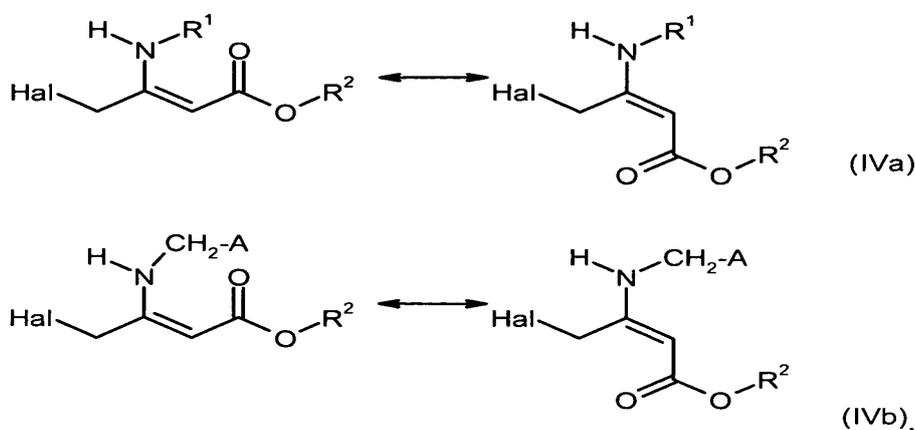


en la que  $R^1$  tiene el significado mencionado anteriormente y E representa un grupo saliente, para dar un compuesto de la fórmula (I).

Posibles grupos salientes E son halógenos, como cloro, bromo o yodo, o compuestos hidroxílicos activados como mesilato, tosilato o  $SO_2Me$ .

- 10 De manera sorprendente, los 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) pueden prepararse en las condiciones de 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 pudieron duplicarse 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).
- 15 Mediante el procedimiento según la invención también pudo aumentarse 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).

En el procedimiento según la invención se forman compuestos de la fórmula (IVa) o (IVb)



20 en la que

Hal representa cloro y

$R^1$ , A y  $R^2$  se definen como anteriormente.

25 Los productos del procedimiento según la invención se definen en general por la fórmula (I). Los sustituyentes o bien intervalos preferentes, especialmente preferentes y muy especialmente preferentes de los restos expuestos en la fórmula (I) mencionada anteriormente se explican a continuación.

30 A representa preferentemente 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-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-cloropirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo o 5-difluorometil-

6-yodopirid-3-ilo.

R<sup>1</sup> representa preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxilalquilo, dado el caso sustituidos con flúor.

5 A representa con preferencia especial el resto 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

R<sup>1</sup> representa con preferencia especial metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, alcoxilalquilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o 2-fluorociclopropilo.

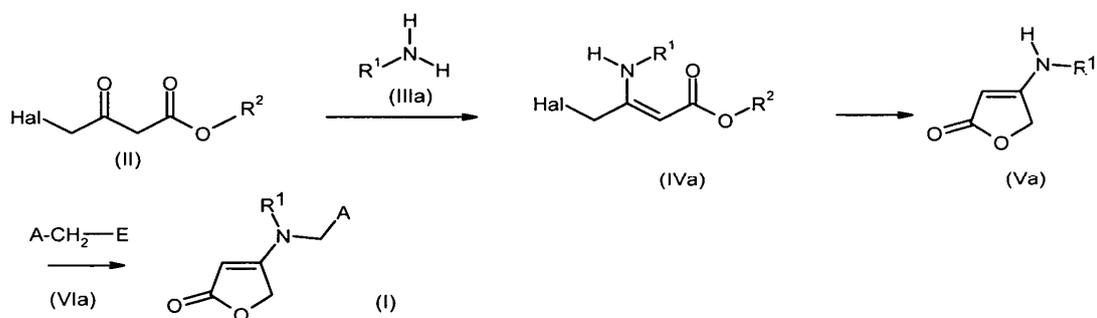
10 A representa con preferencia muy especial el resto 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo o 5,6-dicloropirid-3-ilo.

R<sup>1</sup> representa con preferencia muy especial metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoroetilo o 2,2-difluoroetilo.

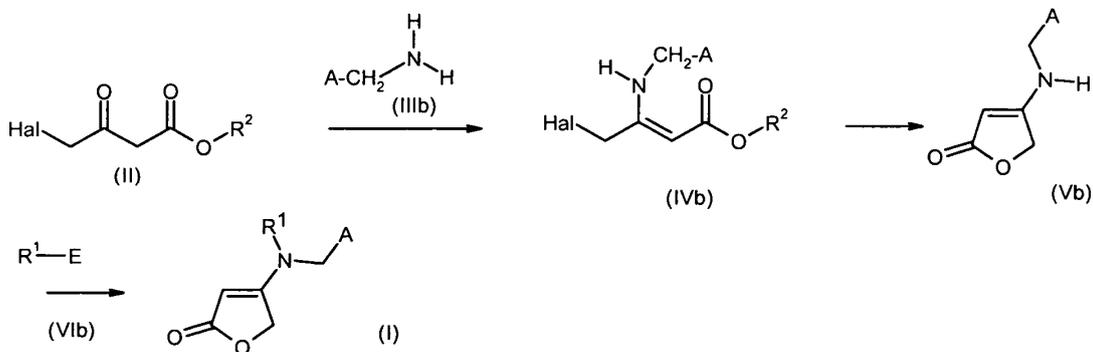
El procedimiento según la invención puede explicarse mediante los esquemas siguientes 3a y 3b:

15

Esquema 3a



Esquema 3b



20 En el contexto de la presente invención "alquilo" se define como alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado, como metilo, etilo, n- o isopropilo, n- iso-, sec- o *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo y otros; se prefiere alquilo C<sub>1-6</sub>, se prefiere especialmente alquilo C<sub>1-4</sub>.

25 "Alqueno" se define como alqueno C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado que presenta al menos un enlace doble, como 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, 1,4-hexadienilo y otros; se prefiere alqueno C<sub>2-6</sub>, se prefiere especialmente alqueno C<sub>2-4</sub>.

"Alquínilo" se define como alquínilo C<sub>2-12</sub>, que presenta al menos un enlace triple y opcionalmente además uno o varios enlaces dobles, como etínilo, 1-propinilo, propargilo; se prefiere alquínilo C<sub>3-6</sub>, se prefiere especialmente alquínilo C<sub>3-4</sub>.

30 Todos los componentes alquilo en los restos "alcoxi", "alcoxilalquilo", "haloalquilo", "cicloalquilalquilo", "halocicloalquilalquilo", "arilalquilo" y otros restos similares se definen como se ha descrito anteriormente para "alquilo". Lo mismo se aplica para los restos que contienen un componente alqueno o alquínilo.

"Cicloalquilo" se define como cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclooctilo y otros similares; se prefiere cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

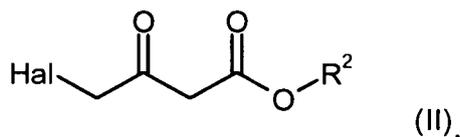
“Ariilo” se define como un resto aromático con 6 a 14 átomos de carbono; se prefiere fenilo.

“Ariilalquilo” se define, por ejemplo, como bencilo, feniletilo o  $\alpha$ -metilbencilo; se prefiere bencilo.

“Halógeno” se define como flúor, cloro, bromo o yodo; se prefieren flúor y cloro.

- 5 Todos los componentes halógenos en los restos “haloalquilo”, “haloalquenilo”, “haloalquinilo”, “halocicloalquilo”, “halocicloalquilalquilo” y otros similares se definen como se ha descrito anteriormente para halógeno.

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



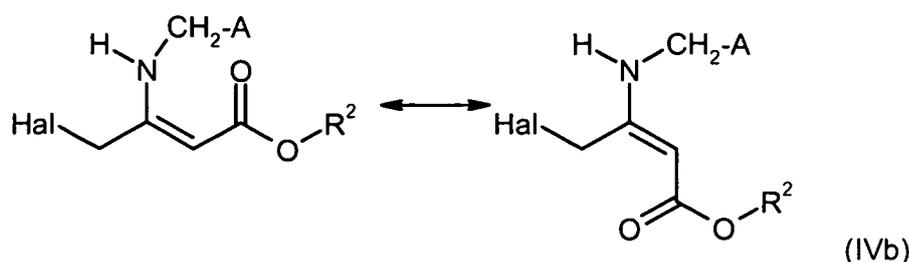
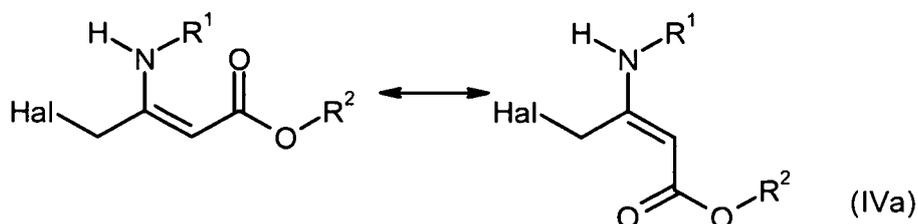
- 10 en la que R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> o alquilarilo, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con preferencia especial metilo o etilo, y Hal representa Cl, Br o I, preferentemente Cl o Br, con preferencia especial Cl.

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

- 15 La reacción del éster 4-haloacetoacético con la amina de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para dar un compuesto de la fórmula (IVa) o bien (IVb) puede realizarse en presencia de un disolvente o en sustancia. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados se eligen, por ejemplo, del grupo formado 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 dietiléter, difeniléter, metil-*tert*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol o THF; nitrilos como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; y alcoholes como etanol o isopropanol. Los disolventes preferentes son tolueno o mezclas de tolueno y etanol.
- 20

- 25 Las aminas de la fórmula (IIIa) o (IIIb) pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase 2-fluoroetilamina: patente de los EE.UU. n.º 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.ª edición 1957, editorial Georg Thieme Stuttgart, pág. 648; M. L. Moore en “The Leuckart Reaction” en: Organic Reactions, vol. 5, 2.ª edición 1952, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. Londres).
- 30

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



Para la reacción del compuesto de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (IIIa) o (IIIb) puede añadirse, 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.

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

10 La reacción del compuesto de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (IIIa) o (IIIb) puede realizarse en vacío, a presión normal o con sobrepresión y a temperaturas desde -20 °C a 200 °C. Preferentemente, la reacción tiene lugar a presión normal y a temperaturas desde -20 °C a 60 °C, con preferencia especial, de 10 °C a 40 °C, con la máxima preferencia, de 10 °C a 30 °C. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (IVa) o (IVb) o para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en el que la reacción del compuesto de la fórmula (II) con la amina de la fórmula (IIIa) o la amina de la fórmula (IIIb) se realiza a una temperatura de -20 °C a 60 °C. La duración de la reacción es de 0,5 a 10 horas, tiempos de reacción más prolongados no tienen un efecto desventajoso. El disolvente puede retirarse por destilación o al vacío en el intervalo de temperaturas entre 20 °C y 35 °C.

15 La ciclación del compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb) para dar el compuesto de la fórmula (Va) o (Vb) puede realizarse 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-*terc*-butiléter, isopropiléter, dioxano, dimetilglicol o THF; y nitrilos como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; en lo que se prefiere tolueno.

20 La ciclación del compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb) para dar el compuesto de la fórmula (Va) o (Vb) puede realizarse en vacío, a presión normal o con sobrepresión y a temperaturas desde -20 °C a 200 °C, preferentemente a 40 °C-150 °C. 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 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) se realiza a una temperatura de 40 °C a 150 °C. La duración de la reacción es de 1 a 10 horas, tiempos de reacción más prolongados no tienen un efecto desventajoso.

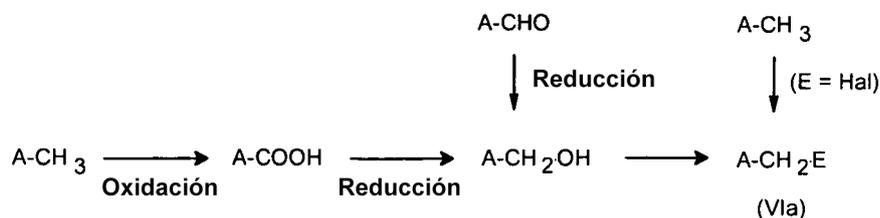
El aislamiento del compuesto de la fórmula (Va) o (Vb) se realiza por cristalización o por retirada del disolvente.

30 La preparación de los 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) se realiza por reacción del compuesto de la fórmula (Va) con compuestos de la fórmula (VIa) o por reacción del compuesto de la fórmula (Vb) con compuestos de la fórmula (VIb).

35 Los compuestos de la fórmula (VIa) pueden adquirirse en parte comercialmente, son en parte conocidos y pueden obtenerse 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).

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

Esquema 4



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

A = definido como anteriormente

50 Por ejemplo, los ácidos carboxílicos heterocíclicos (A-COOH) pueden transformarse 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 pueden obtenerse también a partir de los heterociclos con grupos metilo (A-CH<sub>3</sub>) correspondientes usando agentes de halogenación adecuados conocidos de la bibliografía.

Los compuestos de la fórmula (VIb) pueden obtenerse en parte comercialmente, (véase, por ejemplo,

clorodifluorometano, 1-bromo-2-fluoroetano, 2-bromo-1,1-difluoroetano, 2-bromo-1-cloro-1-fluoroetano, 1-bromo-3-fluoropropano, 3-bromo-1,1-difluoroprop-1-eno) o pueden obtenerse según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase, por ejemplo, 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno: documento WO 8800183 A1 (1988); compuestos de la fórmula general (VIb) en los que E representa un halógeno como cloro, bromo y yodo: Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie, vol V/3, editorial Georg Thieme, pág. 503 y vol. V/4, págs. 13, 517; E<sup>1</sup> representa mesilato: Crossland, R. K., Servis, K. L., J. Org. Chem. (1970), 35, 3195; E representa tosilato: Roos, A. T. y col., Org. Synth., Coll. vol. I, (1941), 145; Marvel, C. S., Sekera, V. C., Org. Synth., Coll. vol. III, (1955), 366.

Como grupo saliente E son adecuados grupos que presentan una nucleofuguidad suficiente en las condiciones de reacción reinantes. Como ejemplos de grupos salientes adecuados pueden mencionarse halógenos, como cloro, bromo o yodo, o mesilato, tosilato o SO<sub>2</sub>Me. Se prefieren cloro, bromo y mesilato.

Preferentemente, la reacción se realiza 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) y la reacción del compuesto de la fórmula (Vb) con el compuesto de la fórmula (VIb) para dar el compuesto de la fórmula (I) se realiza en presencia de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Además se prefieren aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilaminilina, *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) o (Vb) 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) o (VIb) y la tetronamida de la fórmula (Va) o (Vb) 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, pero 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) o (Vb) con el agente alquilante de la fórmula (VIa) o (VIb) puede usarse un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo, compuestos de amonio o fosfonio cuaternario.

La reacción de las tetronamidas de la fórmula (Va) o (Vb) con el agente alquilante de la fórmula (VIa) o (VIb) puede realizarse en sustancia o en un disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo en un disolvente, que se elige entre los disolventes habituales, inertes en las condiciones de reacción reinantes. 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.

La reacción de la tetronamida de la fórmula (Va) o (Vb) con el agente alquilante de la fórmula (VIa) o (VIb) puede realizarse 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 de 1 a 30 horas, tiempos de reacción más prolongados no tienen un efecto desventajoso.

La purificación final de los 4-aminobut-2-enóidos de la fórmula (I) puede realizarse por los procedimientos de purificación habituales. Preferentemente, la purificación se realiza por cristalización.

Los procedimientos según la invención 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.

## **Ejemplos de preparación:**

### Ejemplo 1

A una disolución 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 disolución 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

5 A una disolución 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%).

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

10 A una disolución 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%).

15 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

20 A una disolución 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

25 A una disolución 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%).

30 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

35 A una disolución 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%).

40 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

45 A una disolución 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%).

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

50 A una disolución 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%).

55 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)

Ejemplo 9

5 A una disolución 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)metil]amino)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)

10 Ejemplo 10

15 A una disolución 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%).

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

20 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)

25 Ejemplo 12

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%).

30 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)

Ejemplo 13

35 Se disuelven 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%).

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

40 Se disuelven 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%).

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

45 Se disuelven 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)

50 Ejemplo 16

Se disuelven 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)

#### Ejemplo 17

- 5 Se disuelven 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%).

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

- 10 Se disuelven 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%).

- 15 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

- 20 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 dosificadamente 225 g de una disolución 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%).

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

- 25 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 dosificadamente 25,5 g de una disolución 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%).

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

- 35 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 dosificadamente 34,4 g de una disolución 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%).

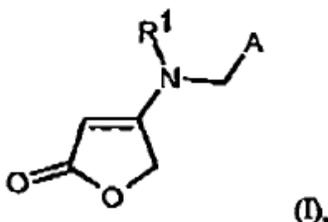
#### Ejemplo 22

- 45 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 dosificadamente 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%).

50

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos de fórmula (I)



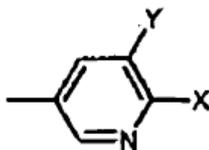
5 en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), halocicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o arilalquilo, o

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

15 A representa un resto pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-tio que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro, o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-sulfonilo que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro, o

A representa un resto



en el que

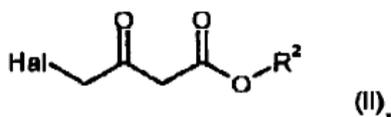
20

X representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>

Y representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, azido o ciano

**caracterizado porque en**

la etapa (i) se hace reaccionar éster de ácido 4-haloacético de fórmula general (II)



25

en la que

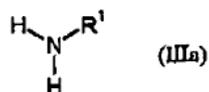
R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, fenilo o arilalquilo, y

Hal representa Cl, Br, o I,

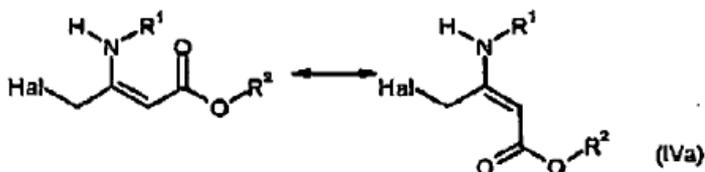
en presencia de un disolvente a presión normal y a temperaturas de 20° C a 60° C

30

variante a): con una amina de fórmula (IIIa)



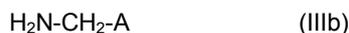
en la que  $\text{R}^1$  tiene el significado citado anteriormente,  
dando el compuesto de fórmula (IVa)



5

o

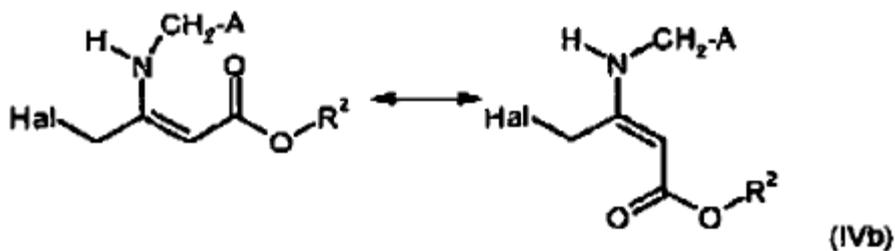
variante b): con una amina de fórmula (IIIb)



en la que A tiene el significado anteriormente citado,

10

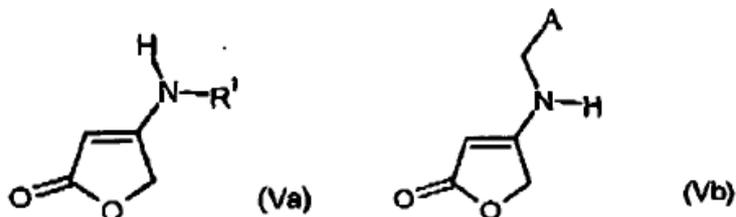
dando un compuesto de fórmula (IVb),



separándose en la variante a) y variante b) el disolvente por destilación o a vacío en el intervalo de temperatura de 20° C a 35° C;

15

y a continuación en la etapa (II) el compuesto de fórmula (IVa) se cicla térmicamente dando un compuesto de fórmula (Va) o el compuesto de fórmula (IVb) dando un compuesto de fórmula (Vb)



en las que A y  $\text{R}^1$  tienen los significados anteriormente citados,

20

respectivamente en presencia de un disolvente a una temperatura de 40° C a 150° C,

aislándose el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) respectivamente mediante cristalización o por separación del disolvente; y en

la etapa (iii) variante a): se hace reaccionar el compuesto de fórmula (Va) con un compuesto de fórmula (Va)



en donde en la fórmula (VIa)

A tiene el significado anteriormente citado, y

5 E representa un grupo saliente que se selecciona entre cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato y  $\text{SO}_2\text{Me}$

o

(iii) variante b): el compuesto de fórmula (Vb) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIb)



10 en donde en la fórmula (VIb)

$\text{R}^1$  tiene el significado anteriormente citado, y

E representa un grupo saliente, que se selecciona entre cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato y  $\text{SO}_2\text{Me}$ .

15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción del compuesto de fórmula (Va) se realiza con un compuesto de fórmula (VIa) o (Vb) con el compuesto de fórmula (VIb) en presencia de una base.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

20 4. El procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la base es una amina terciaria seleccionada entre trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, piridina, 2-metil-5-etilpiridina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) y diazabicycloundeceno (DBU).

5. El procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado porque** la relación molar de base a compuesto usado de fórmula (Va) o (Vb) es 0,5 a 10.

25 6. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** en la reacción del compuesto de fórmula (Va) con el compuesto de fórmula (VIb) o el compuesto de fórmula (Vb) con el compuesto de fórmula (VIb) está presente un catalizador de transferencia de fase, que se selecciona entre compuestos de amonio cuaternario o de fosfonio cuaternario.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la reacción (i) del compuesto de fórmula (II) con la amina de fórmula (IIIa) o (IIIb) tiene lugar en presencia de un ácido de Lewis.

30 8. El procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** el ácido de Lewis se selecciona entre ácido acético, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluoroacético.

9. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** en la reacción (i) del compuesto de fórmula (II) con la amina de fórmula (IIIa) o (IIIb) la amina está presente en forma de una sal.

35 10. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que

A representa 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-1,6-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, y

45  $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , cicloalquil  $3\text{-C}_5$ -alquilo o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) dado el caso sustituidos con flúor.

11. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que

50 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-iodopirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, y

$\text{R}^1$  representa metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), 2-fluoro-

etilo, 2,2-difluoro-etilo o 2-fluoro-ciclopropilo.

12. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que

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

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