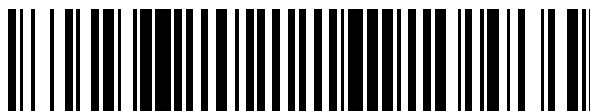


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 028**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2010 PCT/EP2010/070202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11076715**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10795688 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2516421**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos partiendo de 4-alcoxifuran-2(5H)-ona o 4-arilalcoxifuran-2-(5H)-ona**

30 Prioridad:

23.12.2009 EP 09180603

28.12.2009 US 290385 P

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

17.02.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT y

HEINRICH, JENS-DIETMAR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 028 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

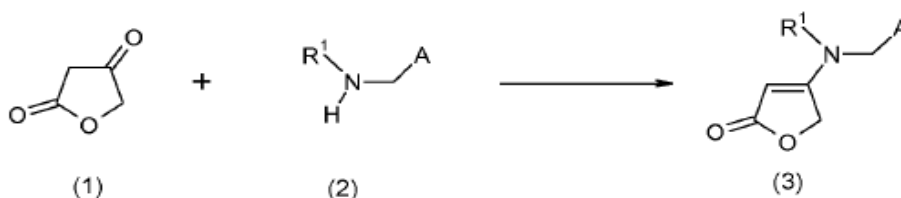
Nuevo procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos partiendo de 4-alcoxifuran-2(5H)-ona o 4-arilalcoxifuran-2-(5H)-ona

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-amino-but-2-enolideno partiendo de 4-alcoxifuran-2(5H)-ona o 4-arilalcoxifuran-2(5H)-ona.

Determinados compuestos de 4-aminobut-2-enóido sustituidos son conocidos como compuestos con actividad insecticida de los documentos EP-A-0 539 588 y WO 2007/115644. Se pueden sintetizar según distintos procedimientos.

10 De este modo se describe, por ejemplo, en Heterocycles vol. 27, nº 8, páginas 1907 a 1923 (1988) y en el documento EP-A-0 539 588, que se pueden preparar compuestos de enamino-carbonilo (3) a partir de ácido tetrónico anhídrido (1) y una amina (2), como se representa en el esquema 1. Sin embargo este procedimiento no es adecuado para la producción a gran escala de compuestos de enamino-carbonilo ya que el ácido tetrónico anhídrido (1) no se puede preparar de forma económica.

Esquema 1:



Hasta ahora no se puede adquirir en el mercado el ácido tetrónico en grandes cantidades ya que se debe preparar partiendo de acetato de etilo mediante brominación y a continuación hidrogenación (véase Synthetic Communication, 11 (5), páginas 385 a 390 (1981)) para su uso en el procedimiento descrito anteriormente. El rendimiento proporcionalmente bajo en ácido tetrónico (normalmente menor del 40 %) y la condición de que el ácido tetrónico deba ser anhídrido provoca elevados costes.

20

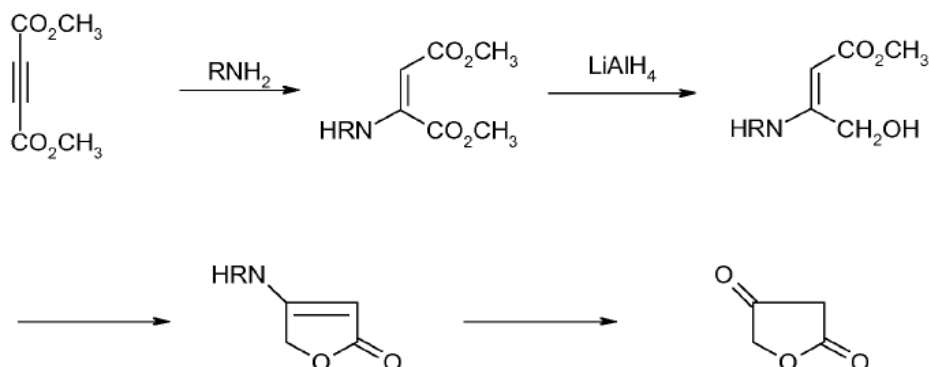
Se describe en el documento CH-PS 503 722 un procedimiento adicional para la preparación de ácido tetrónico. Se hace reaccionar 4-cloroacetato de etilo con una amina aromática dando 3-arilaminocrotonlactona y liberándose el ácido tetrónico tras tratamiento subsiguiente con ácido mineral. El ácido tetrónico se puede aislar mediante destilación a alto vacío, lo que es desventajoso para el uso a gran escala de este procedimiento.

25 Igualmente el documento EP-A-0 153 615 describe un procedimiento en varias etapas para la preparación de ácido tetrónico partiendo de 2,4-dicloroacetatos de etilo que es poco adecuado para la preparación a gran escala. Este procedimiento necesita muchas etapas costosas y se obtiene el ácido tetrónico deseado con un rendimiento comparativamente moderado del 65 %.

30 Se conoce un procedimiento adicional para la preparación de ácido tetrónico partiendo de ésteres malónicos y cloruro de cloroacetilo del documento J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1972), 9/10, páginas 1225-1231. Este procedimiento da el compuesto objetivo deseado pero con un rendimiento de sólo el 43 %.

En Tetrahedron Letters, Nº 31, páginas 2683 y 2684 (1974) se describe entre otros la preparación de ácido tetrónico que se reproduce en el esquema 2. Como compuesto de partida se usa a este respecto éster dimetilico del ácido acetilendicarboxílico.

35 Esquema 2:



Es desventajoso en este procedimiento el bajo rendimiento global de solo el 30 % así como el uso de sustancias de partida caras como por ejemplo hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄).

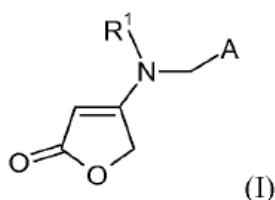
En el documento WO 2007/115644 se describe la preparación de 4-aminobut-2-enolidenos especiales. Por ejemplo, de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil](3,3-dicloropropen-1-il)amino]furan-2(5H)-ona mediante reacción de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona con 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno o mediante reacción de 4-[[2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con 2-cloro-5-clorometil-piridina. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente con hidruros de litio o de sodio. Estos sustratos son también más caros y son de difícil manipulación por motivos de seguridad.

Se describe un procedimiento adicional para la preparación de 4-amiobut-2-enolidenos sustituidos por parte de Mowafak y col. en J. Heterocyclic Chem., 21, 1753-1754 (1984). Este procedimiento parte de tetronato de metilo, preparándose mediante reacción con aminas los compuestos deseados. El intercambio descrito en el mismo del grupo metoxi mediante una "adición de Michael" se puede llevar a cabo no obstante con aminas cíclicas o primarias ricas en electrones, lo que se confirma con el ejemplo en la parte experimental de la presente solicitud.

Por tanto, partiendo de este estado de la técnica se establece el objetivo de proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enólido de fórmula (I), obteniéndose los compuestos de 4-aminobut-2-enólido de fórmula (I) con alto rendimiento y con pureza suficientemente alta y llevándose a cabo de forma sencilla y económica. Adicionalmente se debe usar en el procedimiento un derivado de ácido tetrónico de preparación económica y de fácil manipulación.

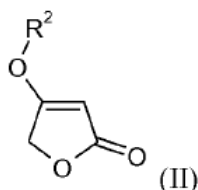
Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enólido, que evita las desventajas previamente citadas y que se lleva a cabo de forma sencilla y económica, de forma particular porque los compuestos de 4-aminobut-2-enólido de acuerdo con la invención se obtienen con buenos rendimientos y en gran pureza, de modo que no se requiere habitualmente procesamiento o purificación costosa del producto de reacción inmediato.

Por tanto, es objetivo de la invención el procedimiento descrito a continuación para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enólido de fórmula (I):

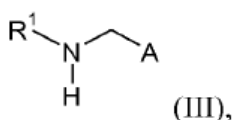


en la que R¹ y A representan las agrupaciones químicas definidas a continuación.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enólido de fórmula (I) comprende la reacción de un compuesto de 4-alcoxifuran-2-(5H)-ona o 4-arilalcoxifuran-2(5H)-ona de fórmula (II)



con una amina de fórmula (III)



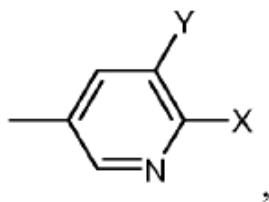
en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, haloalquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, halocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₂, alquil C₁₋₆-oxialquilo C₁₋₆, halocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ o aril-alquilo C₁₋₆, preferiblemente R¹ representa alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, haloalquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, halocicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-oxialquilo C₁₋₆, con especial preferencia representa metilo,

etilo, propilo, propileno, propileno, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, alquil C₁₋₆-oxialquilo C₁₋₆, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o 2-fluorociclopropilo, con muy especial preferencia representa metilo, etilo, n-propilo, n-prop-2-enilo, n-prop-2-inilo, ciclopropilo, metoxietilo, 2-fluoroetilo o 2,2-difluoroetilo;

R² representa alquilo C₁₋₁₂, arilalquilo C₁₋₆, R² representa preferiblemente alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, con especial preferencia bencilo, metilo o etilo; y

A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que están sustituidos dado el caso en la posición 6 con F, Cl, Br, CH₃, CF₃, u OCF₃, representa piridazin-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con Cl o CH₃, representa pirazin-3-ilo, 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo sustituido dado el caso en la posición 2 con Cl o CH₃, 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 F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-sulfonilo, pudiendo estar sustituido cada uno de los restos alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₃-tio y alquil C₁₋₃-sulfonilo con F y/o cloro, o representa un heterociclilo sustituido de la fórmula siguiente



en la que

X representa halógeno, alquilo C₁₋₁₂ o haloalquilo C₁₋₁₂ y

Y representa halógeno, alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, azido o CN; preferiblemente A representa un heterociclilo sustituido seleccionado entre 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo, con especial preferencia A representa un heterociclilo sustituido seleccionado entre 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, con muy especial preferencia A representa un heterociclilo sustituido seleccionado entre 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo,

en presencia de un ácido de Brønstedt, seleccionándose el ácido de Brønstedt del grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, hidrogenosulfato de potasio, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico y encontrándose la relación molar de ácido de Brønstedt con respecto a la amina de la fórmula (III) en el intervalo de 10:06 – 1:1,5.

De forma sorprendente se ha encontrado que en la reacción o transformación de acuerdo con la invención el intercambio del resto alcoxi en el compuesto de fórmula (II) frente a la amina de fórmula (III) tiene lugar con muy buen rendimiento. En ausencia de un ácido de Brønstedt no tiene lugar reacción alguna como se demuestra en el ejemplo comparativo. Adicionalmente es sorprendente que el ácido tetrónico no se dimerice en las condiciones de reacción, si bien era de esperar una dimerización según J. Chem. Soc. (1947) página 1365.

La reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en presencia de disolventes (diluyentes). El disolvente se usa preferiblemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se pueda agitar bien durante todo el procedimiento. Como disolvente para llevar a cabo el procedimiento o reacción de acuerdo con la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. Con disolventes se entienden de acuerdo con la invención también mezclas de disolventes puros.

Disolventes adecuados de acuerdo con la invención son de forma particular hidrocarburos halogenados tales como hidrocarburos clorados (por ejemplo, tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno), éteres (por ejemplo,

etilpropiléter, metil-terc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicoldifeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, metil-terc-butiléter, tetahidrofurano, metil-tetahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter, y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno, nitrohidrocarburos (por ejemplo nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, m-clorobenzonitrilo) así como dióxido de tetahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetametilensulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y tetametilsulfona, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonato, las denominadas "gasolinas blancas" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimol, fracciones de gasolina dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éteres de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, así como carbonato de dimetilo, dibutilo, etileno), amidas (por ejemplo, triamida de ácido hexametilenfosfórico, formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-formamida, NN-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolidiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina), y alcoholes alifáticos (por ejemplo metanol, etanol, n-propanol e iso-propanol y n-butanol) o mezclas de los mismos.

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

En función de los compuestos de partida usados se puede llevar a cabo el procedimiento o la reacción de acuerdo con la invención en masa, es decir, sin adición de disolventes.

Ácidos de Brønstedt adecuados de acuerdo con la invención son fundamentalmente todos los ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos de Brønstedt que se usan de acuerdo con la invención son ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido fluorhídrico (HF), hidrogenosulfato de potasio ($KHSO_4$), ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Son especialmente preferidos de acuerdo con la invención ácido fosfórico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio y ácido trifluoroacético.

El ácido de Brønstedt puede presentarse tanto en forma anhidra como también en forma hidratada, por ejemplo como ácido fosfórico al 85 % o ácido clorhídrico al 37 %. Por motivos económicos se prefiere usar la concentración de ácido que se adquiere en el mercado.

La relación molar del ácido de Bronstedt usado con respecto a la amina de fórmula (III) puede variar. De acuerdo con la invención la relación molar de ácido de Brønstedt con respecto a la amina de fórmula (III) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10:0,6 a aproximadamente 1:1,5, de forma particular de aproximadamente 5:0,9 a 1:1,2, especialmente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1,1.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en general a vacío, a presión normal o a sobrepresión.

Las temperaturas usadas pueden variar en función de las sustancias de partida usadas. La reacción o el procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C.

La estequiometría de los compuestos usados de fórmula (II) y (III) puede variar en amplios intervalos. La relación molar del compuesto de fórmula (II) con respecto a la amina usada de fórmula (III) puede ser de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:10, de forma particular de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6, especialmente de aproximadamente 1:1,05 a aproximadamente 1:2. El uso de mayores cantidades en compuesto de fórmula (III) es básicamente posible, pero desventajoso por motivos económicos.

En caso que la reacción se lleve a cabo en un disolvente se puede retirar el disolvente tras el final de la reacción mediante destilación. Esto se puede realizar a presión normal o a presión reducida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

Tras el final de la reacción se puede retirar el ácido de Brønstedt mediante extracción con agua. El aislamiento de los compuestos deseados de fórmula (I) se puede realizar mediante procedimientos habituales.

Se conocen en parte derivados de 4-metoxifuran-2(5H)-ona de fórmula (II) y/o se pueden preparar según procedimientos habituales.

La preparación del compuesto de fórmula (II) en la que R² representa metilo, se describe por ejemplo en J. Heterocyclic Chem. 21, 1753 (1984). Se describen otras preparaciones de compuestos de fórmula (II) en European Journal of Organic Chemistry (2004), (22), 4582-4595.

5 Si no se define de otra forma, con el término "alquilo" bien en solitario o bien en combinación con otros términos como, por ejemplo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo y arilalquilo, se entiende en el marco de la presente invención un resto de un grupo hidrocarburo saturado, alifático con 1 a 12 átomos de carbono, que puede ser ramificado o no ramificado. Ejemplos de restos alquilo C₁₋₁₂ son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. De estos restos alquilo son especialmente preferidos restos alquilo C₁₋₆. De forma particular se prefieren restos alquilo C₁₋₄, especialmente metilo y etilo.

15 Si no se define de otra forma, con el término "alqueno" se entiende de acuerdo con la invención un resto alqueno C₂₋₁₂ lineal o ramificado, que presenta al menos un enlace doble, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butanodieno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 1,3-pentanodieno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, 5-hexeno y 1,4-hexanodieno. Se prefieren entre estos restos alqueno C₂₋₆ y se prefieren especialmente restos alqueno C₂₋₄.

20 Si no se define de otra forma, con el término "alquino" se entiende de acuerdo con la invención un resto alquino C₂₋₁₂ lineal o ramificado, que presente al menos un enlace triple, por ejemplo, etino, 1-propino y propargilo. Se prefieren entre estos restos alquino C₂₋₆ y son especialmente preferidos restos alquino C₃₋₄. El resto alquino puede presentar a este respecto al menos un enlace doble.

Si no se define de otra forma, con el término "cicloalquilo" se entiende de acuerdo con la invención un resto cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Se prefieren entre estos restos cicloalquilo C₃₋₆.

25 Si no se define de otra forma, con el término "arilo" se entiende de acuerdo con la invención un resto aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente fenilo.

Si no se define de otra forma, se entiende con el término "arilalquilo" una combinación de restos definidos de acuerdo con la invención "arilo" y "alquilo", en donde el resto en general se une por el grupo alquilo, ejemplos de estos son bencilo, feniletilo o α -metilbencilo, prefiriéndose especialmente bencilo.

30 Si no se define de otra forma, se entiende con "restos sustituidos con halógeno", por ejemplo, haloalquilo, restos halogenados una o varias veces hasta la máxima cantidad de sustituyentes posible. Con halogenación múltiple los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. Halógeno representa a este respecto flúor, cloro, bromo o yodo, de forma particular flúor, cloro o bromo.

35 Si no se define de otra forma, se entiende con el término "alcoxi" bien en solitario o bien en combinación con otros términos como, por ejemplo, haloalcoxi, preferentemente un resto O-alquilo, presentando el término "alquilo" el significado citado previamente.

Restos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes en una sustitución múltiple.

La presente invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos, sin que estos limiten la invención.

40 **Ejemplos de preparación:**

Ejemplo comparativo (análogo a lo descrito en J. Heterocyclic Chem, 21, 1753-1754 (1984))

Se disponen 0,3 g (2,6 mmol) de 4-metoxifuran-2(5H)-ona y 0,54 g (2,6 mmol) 5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina en 3 ml de dioxano y se calienta a reflujo durante 15 h. No tiene lugar reacción alguna.

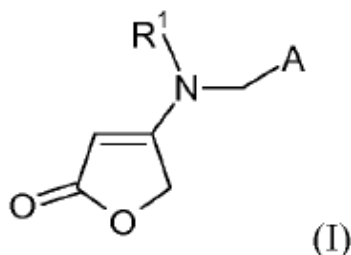
Ejemplo de acuerdo con la invención

45 Se disponen 0,3 g (2,6 mmol) de 4-metoxifuran-2(5H)-ona y 0,54 g (2,6 mmol) de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina en 3 ml de dioxano y se añade 1 ml de ácido clorhídrico al 32 %. A continuación se calienta a reflujo durante 8 h. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae 2 veces con cloruro de metileno. Se seca la fase de cloruro de metileno en sulfato de sodio y a continuación se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 0,6 g de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil]](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona (rendimiento del 79 %).

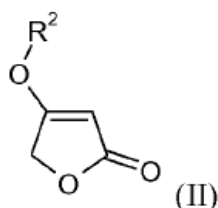
50 RMN de ¹H (CDCl₃, 298K) δ : 3,53 (td, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 5,96 (tt, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,27(d, 1H)

REIVINDICACIONES

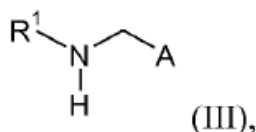
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enólido de fórmula (I)



5 que comprende la reacción de un compuesto de 4-alcóxifuran-2(5H)-ona o un compuesto de 4-arilalcóxifuran-2(5H)-ona de fórmula (II)



con una amina de fórmula (III)

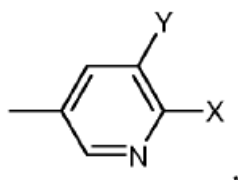


en la que

10 R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-12} , haloalquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , haloalqueno C_{2-12} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , halocicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-12} , alquil C_{1-6} -oxialquilo C_{1-6} , halocicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} o aril-alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa alquilo C_{1-12} o arilalquilo C_{1-6} , debiendo entenderse por arilo un resto aromático con 6 a 14 átomos de carbono; y

15 A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 u OCF_3 , representa piridazin-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con Cl o CH_3 , representa pirazin-3-ilo, 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo sustituido dado el caso en la posición 2 con Cl o CH_3 , representa 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 F, Cl, Br, CN, NO_2 , alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -sulfonilo, pudiendo estar sustituido cada uno de los restos alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-3} -tio y alquil C_{1-3} -sulfonilo con F y/o cloro, o representa un heterociclilo sustituido de la fórmula siguiente



en la que

25 X representa halógeno, alquilo C_{1-12} o haloalquilo C_{1-12} e

Y representa halógeno, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-12} , haloalcoxi C_{1-12} , azido o CN;

en presencia de un ácido de Brønstedt, seleccionándose el ácido de Brønstedt del grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, hidrogenosulfato de potasio, ácido

trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico y encontrándose la relación molar de ácido de Brønstedt con respecto a la amina de la fórmula (III) en el intervalo de 10:06 – 1:1,5.

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

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

10 A se selecciona entre 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la relación molar del compuesto de fórmula (II) con respecto a la amina usada de fórmula (III) es de 1 : 0,5 a 1 : 10.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación molar del ácido de Brønstedt usado con respecto a la amina de fórmula (III) se encuentra en el intervalo de 5 : 0,8 a 1 : 1,5.