

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 058**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2008 PCT/EP2008/007270**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2009 WO09036899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08801865 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2193128**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos**

30 Prioridad:

18.09.2007 EP 07116639

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

11.05.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT y

HEINRICH, JENS-DIETMAR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 612 058 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

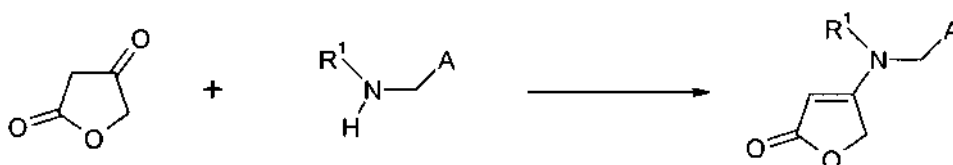
Procedimiento para la preparación de 4-aminobut-2-enóidos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-amino-but-2-enóidos así como de compuestos intermedios o compuestos de partida correspondientes por los que se pasa o que se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención.

Determinados compuestos de 4-aminobut-2-enóido sustituidos se conocen por el documento EP 0 539 588 A1 como compuestos con actividad insecticida. Además, también las solicitudes de patente internacional WO 2007/115644, WO 2007/115643 y WO 2007/115646 describen compuestos de 4-aminobut-2-enóido con actividad insecticida correspondientes.

10 Por lo general se sintetizan compuestos de enamino-carbonilo a partir de ácido tetrónico y una amina de acuerdo con el siguiente Esquema 1. Esta forma de proceder está descrita, por ejemplo, en el documento EP 0 539 588 A1 así como en Heterocycles Vol. 27, n.º 8, página 1907 a 1923 (1988).

Esquema 1:



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

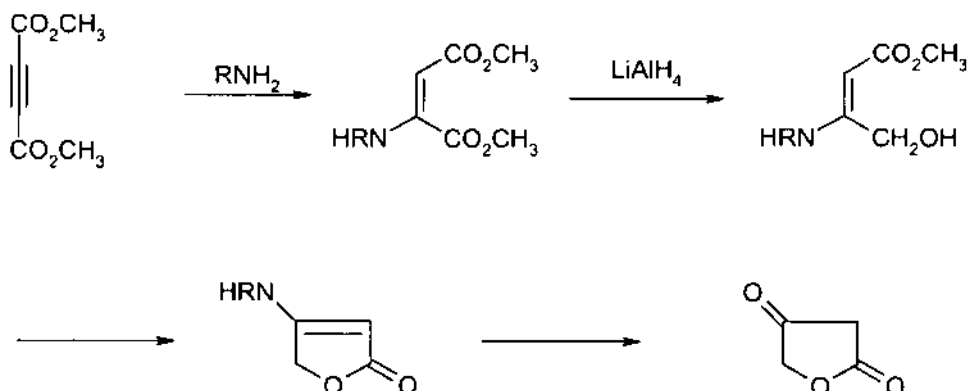
Así, el ácido tetrónico se prepara en general partiendo de acetoacetato de etilo a través de una bromación y posterior hidrogenación (compárese con Synthetic Communication, 11 (5), páginas 385 a 390 (1981)). El rendimiento total de ácido tetrónico partiendo de acetoacetato de etilo, a este respecto, es menor del 40 %, lo que hace que el procedimiento sea poco atractivo desde el punto de vista industrial.

20 En el documento CH-PS 503 722 está descrito otro procedimiento para la preparación de ácido tetrónico. A este respecto se hace reaccionar cloroacetoacetato de etilo con una amina aromática hasta dar 3-arilaminocrotonolactona y a continuación se libera el ácido tetrónico mediante tratamiento con ácidos minerales. La desventaja de este procedimiento radica en que solo es posible el aislamiento del ácido tetrónico mediante sublimación con alto vacío, lo que hace que también este procedimiento sea poco atractivo desde el punto de vista industrial.

Otro procedimiento para la preparación de ácido tetrónico está descrito en el documento EP 0 153 615 A, en el que se parte de 2,4-dicloroacetoacetatos de etilo. Este procedimiento asimismo multietápico y complejo también proporciona el compuesto deseado solo con un rendimiento total moderado del 65 %.

30 En Tetrahedron Letters, n.º 31, páginas 2683 y 2684 (1974) está descrita la preparación de ácido tetrónico y un compuesto correspondiente de enamino-carbonilo. La síntesis descrita en ese documento está reproducida en el siguiente Esquema 2. A este respecto se emplea como reactante éster de dimetilo de ácido acetilendicarboxílico.

Esquema 2:



35

En este procedimiento es desventajoso el reducido rendimiento total de solo el 30 % así como la necesidad de tener que usar como reactivos reactantes caros, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio (LiAlH_4).

Además, por el estado de la técnica se conoce un procedimiento para la preparación del 4-aminobut-2-enóidos partiendo de tetronato de metilo (J. Heterocyclic Chem., 21, 1753 (1984)). Para este procedimiento se usa como material de partida el éster de ácido 4-bromo-3-metoxi-but-3-encarboxílico caro.

Otro procedimiento parte de un 4-cloroacetoacetato de etilo que se hace reaccionar con aminas (Heterocycles, Vol. 27, n.º 8, 1988, páginas 1907 a 1923). La reacción hasta dar el aminofurano se lleva a cabo en una etapa. A este respecto, la amina con ácido acético glacial se pone en una solución de 4-cloroacetoacetato de etilo en benceno y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante varias horas. Los rendimientos de 4-metilamino-2(5H)-furanona en esta síntesis ascienden solo al 40 %.

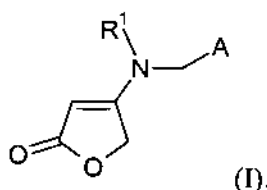
Por el documento EP 0 123 095 A se conoce un procedimiento en el que se prepara amida de ácido tetrónico de éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico. El éster de ácido 3-amino-4-acetoxicrotónico es caro y complejo de producir, de tal manera que no es posible una síntesis económica con este procedimiento.

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

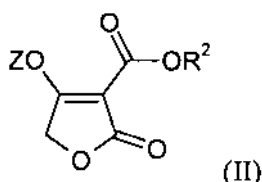
En la solicitud de patente internacional WO 2007/115644 que se ha mencionado anteriormente se describe la preparación de 4-aminobut-2-enóidos, por ejemplo, de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil](3,3-dicloroprop-2-en-1-il)amino]furan-2(5H)-ona mediante reacción de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona con 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno (compárese con el ejemplo de preparación, procedimiento 2, Ejemplo (3)). El documento WO 2007/115644 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 reacción de 4-[[[2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con 2-cloro-5-clorometil-piridina (compárese con los ejemplos de preparación, procedimiento 3, Ejemplo (4)). Las reacciones se llevan a cabo preferentemente con hidruros de litio o de sodio. En general, estos sustratos son costosos y, al mismo tiempo, solo se pueden manipular con dificultad por motivos de seguridad.

Partiendo de este estado de la técnica resulta como objetivo de la presente invención facilitar un procedimiento para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enóido que se pueda llevar a cabo preferentemente de forma sencilla y económica. Los compuestos de 4-aminobut-2-enóido que se pueden obtener con este procedimiento pretendido, a este respecto, preferentemente se deben obtener con un alto rendimiento y una alta pureza. En particular, el procedimiento pretendido debe posibilitar la obtención de los compuestos objetivo deseados sin la necesidad de procedimientos complejos de purificación.

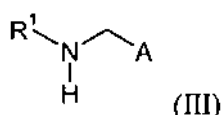
Este objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enóido de fórmula general (I):



El procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)

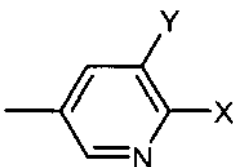


con aminas de fórmula general (III)



presentando los restos individuales el siguiente significado:

- R¹ hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halocicloalquilalquilo o arilalquilo;
- R² alquilo, arilo o arilalquilo;
- 5 Z hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo;
- A representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o a pirid-3-ilo, que dado el caso está sustituido en posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi o representa piridazin-3-ilo, que está sustituido dado el caso en posición 6 con cloro o metilo o representa pirazin-3-ilo o a 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en posición 2 con cloro o metilo, o 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 C₁-C₄ (que está sustituido, dado el caso, con flúor y/o cloro), alquiltio C₁-C₃ (que está sustituido, dado el caso, con flúor y/o cloro) o alquil-C₁-C₃-sulfonilo (que está sustituido, dado el caso, con flúor y/o cloro) o
- 10



15 en la que

- X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y
- Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano.

De acuerdo con la invención, por tanto, está previsto que se preparen los compuestos deseados de 4-aminobut-2-enóido de fórmula general (I) mediante una reacción del correspondiente éster de ácido tetrónico de fórmula general (II) con aminas de fórmula general (III). Se obtienen los compuestos deseados de 4-aminobut-2-enóido de fórmula general (I) en las condiciones de reacción preferentes de acuerdo con la invención y especificadas con mayor detalle más adelante con buenos rendimientos con alta pureza, por lo que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas que se han mencionado anteriormente de los procedimientos del estado de la técnica. A este respecto se obtienen los compuestos deseados en una pureza que no hace necesario, en general, un tratamiento exhaustivo del producto de reacción inmediato.

20

25

A continuación se explican los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes del resto A indicado en las fórmulas generales (I) y (III) que se han mencionado anteriormente.

A se selecciona preferentemente del grupo compuesto por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.

30

35

A se selecciona de forma particularmente preferente del grupo compuesto por 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 y 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo.

40

A se selecciona de forma muy particularmente preferente del grupo compuesto por 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo.

45

A continuación se explican los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes de los restos Z, R¹ y R² indicados en la fórmula general (II) que se ha mencionado anteriormente.

Z se selecciona preferentemente del grupo compuesto por metales alcalinos e hidrógeno;

Z se selecciona de forma particularmente preferente del grupo compuesto por hidrógeno, sodio y potasio;

Z es de forma muy particularmente preferente sodio o hidrógeno;

R¹ se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo y alcohalquilo.

5 R¹ se selecciona de forma particularmente preferente del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, alcohalquilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo y 2-fluoro-ciclopropilo.

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

R² se selecciona preferentemente del grupo compuesto por alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆ y aralquilo.

10 R² se selecciona de forma particularmente preferente del grupo compuesto por alquilo C₁-C₁₂.

R² se selecciona de forma muy particularmente preferente del grupo compuesto por metilo y etilo.

En una forma de realización preferente de la presente invención, en el procedimiento de acuerdo con la invención se emplean compuestos de partida de las fórmulas generales (II) y (III) en las que los sustituyentes A, Z, R¹ y R² tienen los significados preferentes que se han mencionado anteriormente.

15 En una forma de realización particularmente preferente de la presente invención, en el procedimiento de acuerdo con la invención se emplean compuestos de partida de las fórmulas generales (II) y (III) en las que los sustituyentes A, Z, R¹ y R² tienen los significados particularmente preferentes que se han mencionado anteriormente.

20 En una forma de realización muy particularmente preferente de la presente invención, en el procedimiento de acuerdo con la invención se emplean compuestos de partida de las fórmulas generales (II) y (III) en las que los sustituyentes A, Z, R¹ y R² tienen los significados muy particularmente preferentes que se han mencionado anteriormente.

En el marco de la presente invención, independientemente de los significados preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes individuales que se han mencionado anteriormente, a los restos usados individuales en general se les asigna el siguiente significado:

25 Por el término "alquilo", en solitario o en combinación con otros términos, tales como, por ejemplo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo y arilalquilo, en el marco de la presente invención se entiende un resto de un grupo hidrocarburo alifático saturado con 1 a 12 átomos de carbono que puede estar ramificado o no ramificado. Son ejemplos de restos alquilo C₁-C₁₂ metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. De estos restos alquilo se prefieren en particular restos alquilo C₁-C₆. Se prefieren en particular restos alquilo C₁-C₄, en especial metilo y etilo.

35 Por el término "alqueno" se entiende, de acuerdo con la invención, un resto alqueno C₁-C₁₂ lineal o ramificado que presenta al menos un doble enlace, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadieno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 1,3-pentadieno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, 5-hexeno y 1,4-hexadieno. De estos se prefieren restos alqueno C₂-C₆ y se prefieren en particular restos alqueno C₂-C₄.

40 Por el término "alquino" se entiende, de acuerdo con la invención, un resto alquino C₃-C₁₂ lineal o ramificado que presenta al menos un triple enlace, por ejemplo, etino, 1-propino y propargilo. De estos se prefieren restos alquino C₃-C₆ y se prefieren en particular restos alquino C₃-C₄. A este respecto, el resto alquino puede presentar también al menos un doble enlace.

Por el término "cicloalquilo" se entiende, de acuerdo con la invención, un resto cicloalquilo C₃-C₈, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En este caso se prefieren restos cicloalquilo C₃-C₆.

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

Por el término "alquilarilo" se entiende una combinación de restos "arilo" y "alquilo" definidos de acuerdo con la invención, uniéndose el resto en general a través del grupo alquilo, son ejemplo de esto bencilo, feniletilo o α -metilbencilo, prefiriéndose en particular bencilo.

50 En el marco de la presente invención, por restos sustituidos con halógeno, por ejemplo, haloalquilo, se entiende restos halogenados una o varias veces hasta el máximo número posible de sustituyentes. Con una halogenación

múltiple, los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. A este respecto, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular a flúor, cloro o bromo.

5 Por el término "alcoxi", en solitario o en combinación con otros términos tales como, por ejemplo, haloalcoxi, en el presente documento se entiende un resto O-alquilo, presentando el término "alquilo" el significado que se ha indicado anteriormente.

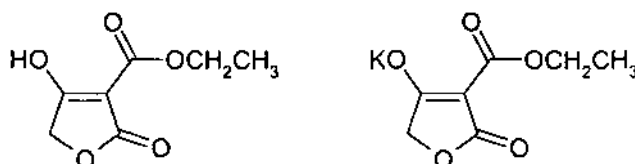
Los restos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en una sustitución múltiple.

Los compuestos de la fórmula general (II) pueden estar presentes en diferentes formas tautoméricas:



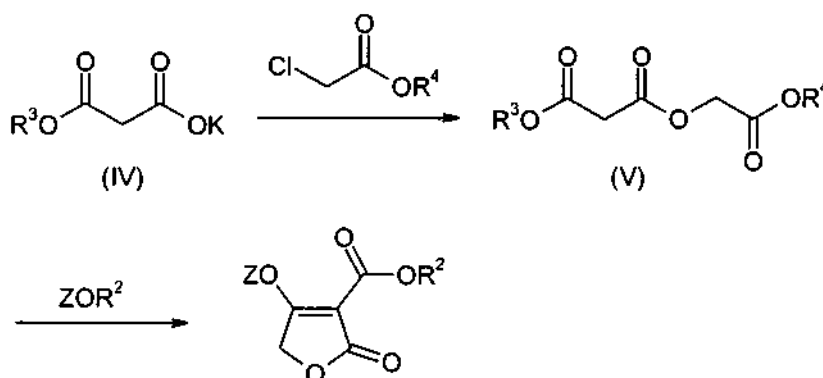
10 En particular, cuando Z representa hidrógeno, los compuestos a causa de la tautomería ceto-enol están presentes en diferentes formas. En el marco de la presente invención, independientemente de la forma de preparación del compuesto de la fórmula general (II), quedan comprendidas todas las estructuras tautoméricas de la fórmula general (II).

15 Los compuestos de la fórmula general (II) se conocen al menos parcialmente por el estado de la técnica. Así, por ejemplo, los siguientes compuestos de la fórmula general (II) con Z igual a hidrógeno o potasio y R² igual a etilo así como la preparación de estos compuestos están descritos en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, páginas 1567 a 1576:



20 La síntesis de los correspondientes derivados modificados de los compuestos de fórmula general (II) se puede llevar a cabo de acuerdo con el siguiente esquema 3, por ejemplo, partiendo de sales de potasio del éster de ácido malónico de la fórmula general (IV) a través del compuesto de la fórmula general (V) mediante el uso de bases de alcoholato, tales como metilato de sodio NaOCH₃ con R² = CH₃ y Z = Na:

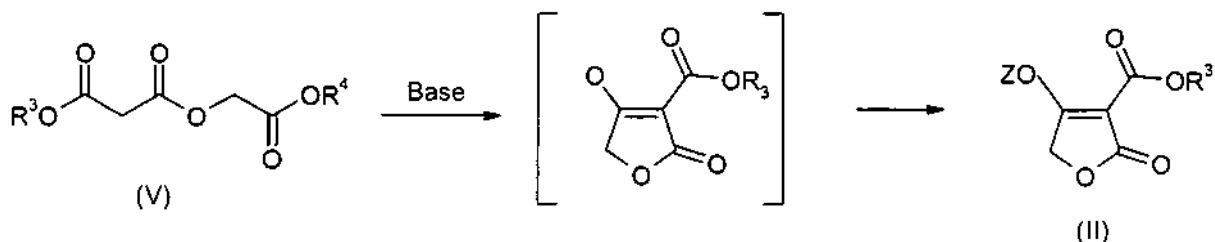
Esquema 3:



25 Dependiendo del tamaño estérico del resto alcoholato se puede producir, tal como está mostrado en el Esquema 3 en el caso del alcoholato de sodio, una sustitución del resto éster (en el Esquema 3, el resto éster en el compuesto de fórmula general (V) se sustituye por R²). Sin embargo, si se selecciona un resto estéricamente exigente, se puede reducir o incluso reprimir la sustitución de éster.

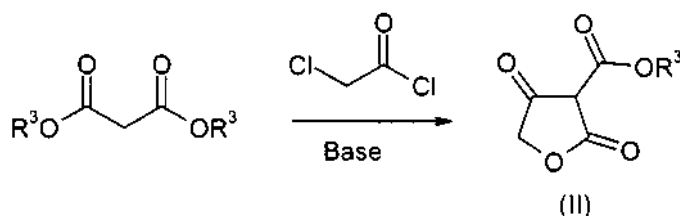
30 Si, por ejemplo, en esta síntesis se usa como base terc-butolato de potasio, no se produce ninguna sustitución del sustituyente R³ que, por tanto, permanece en el compuesto objetivo (Esquema 4).

Esquema 4:



Además se preparan los compuestos de fórmula general (II) con Z = hidrógeno partiendo de éster malónico y cloruro de cloroacetilo según el siguiente Esquema 5 de acuerdo con el estado de la técnica *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (1911), 44, 1759 - 1765 (en el compuesto de fórmula general (II) está representada la forma ceto, es decir, Z es igual a hidrógeno):

Esquema 5



En este sentido, los restos individuales, en caso de que estén presentes, presentan, en general, el siguiente significado:

R² como se ha definido anteriormente;

R³ alquilo, a excepción de etilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo;

R⁴ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo; y

Z tal como se ha definido anteriormente.

Las sales de potasio usadas como reactantes del éster de ácido malónico de la fórmula general (IV) están disponibles en el mercado o se pueden preparar según procedimientos conocidos por el estado de la técnica (compárese con *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, n.º. 66, página 1286).

Por el estado de la técnica no se conocen ni las sales de sodio (Z = Na) ni correspondientes ésteres de metilo (R² = CH₃) de fórmula general (II), que, por tanto, como intermedios de la síntesis de acuerdo con la invención, tal como se describe más adelante, no obstante, no forman un objeto de la presente invención.

En particular el uso de las correspondientes sales de sodio de la fórmula general (II) (X = Na) se prefiere en el procedimiento de acuerdo con la invención, ya que las sales de sodio, a diferencia de las sales de potasio conocidas por el estado de la técnica, a causa de la sustitución de la base terc-butolato de potasio por metilato de sodio se pueden sintetizar de manera económica.

Otro objeto de la presente descripción es, además, tal como se describe asimismo más adelante, el procedimiento descrito anteriormente en el Esquema 3 para la preparación de las correspondientes sales de sodio (Z = Na) y/o éster de metilo (R² = CH₃) de la fórmula general (II) de acuerdo con el esquema que se ha representado anteriormente.

Las aminas de la fórmula general (III) necesarias para la reacción de acuerdo con la invención están disponibles en el mercado o se pueden preparar según procedimientos conocidos por la bibliografía (compárese con por ejemplo S. Patai "The Chemistry of Amino Group", Interscience Publishers, Nueva York, 1968).

La reacción de los compuestos de éster de fórmula general (II) con las aminas de la fórmula general (III) se puede llevar a cabo en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se emplean ventajosamente en tal cantidad que la mezcla de reacción se puede continuar agitando bien durante todo el procedimiento. Como disolventes para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

Como ejemplos cabe mencionar: hidrocarburos halogenados, en particular, hidrocarburos clorados, tales como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetraclorocarbono,

tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; éteres, tales como éter de etilpropilo, éter de metil-terc-butilo, éter de n-butilo, anisol, fenetol, éter de cicohexilmetilo, éter de dimetilo, éter de dietilo, dimetilglicol, éter de difenilo, éter de dipropilo, éter de diisopropilo, éter de di-n-butilo, éter de diisobutilo, éter de diisoamilo, éter de dimetilo de etilenglicol, éter de isopropiletilo, éter de metil-terc-butilo, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, dioxano, éter de diclorodietileno; metil-THF y poliéteres del óxido de etileno y/o del óxido de propileno; nitrohidrocarburos tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenzeno, cloronitrobenzeno, o-nitrotolueno; nitrilos tales como acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo así como compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilensulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas tales como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilensulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano, por ejemplo, los denominados disolventes derivados del petróleo (*white spirits*) con componentes con puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, petroléter, ligroína, octano, benceno, tolueno, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo así como carbonato de dimetilo, dibutilo, etileno; amidas tales como triamida de ácido hexametilfosfórico, formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolidiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina; y alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, n-propanol e iso-propanol y n-butanol.

La reacción de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un disolvente que está seleccionado del grupo compuesto por dioxano, butironitrilo, propionitrilo, acetonitrilo, DME, tolueno, metil-THF, diclorobenceno, clorobenceno, n-heptano, iso-butanol, n-butanol, etanol, éter de metil-terc-butilo, éter de isopropiletilo y mezclas de los mismos.

Dado el caso, en función de las condiciones exactas de partida, también es posible llevar a cabo la reacción en sustancia, es decir, sin adición de disolventes.

La reacción de los compuestos de fórmula general (II) con las aminas de fórmula general (III) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un ácido de Brønsted.

A este respecto es posible usar ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Preferentemente se usan ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido fluorhídrico (HF) o hidrogenosulfato de potasio ($KHSO_4$). A este respecto, los ácidos individuales se pueden usar tanto en forma anhídrido como en forma que contiene agua, por ejemplo, como ácido fosfórico al 85 % o ácido clorhídrico al 37 %, es decir, en particular en formas en las que están disponibles en el mercado los ácidos. Son ejemplos de ácidos orgánicos adecuados ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. De los ácidos que se han mencionado anteriormente se prefieren en particular ácido fosfórico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio y ácido trifluoroacético.

La reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) se puede realizar en general al vacío, a presión normal o a sobrepresión. Las temperaturas aplicadas se pueden variar asimismo, dependiendo de los sustratos usados, y se pueden establecer fácilmente por el experto en la materia mediante ensayos rutinarios. Por ejemplo, la reacción para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo a una temperatura de 20 a 200 °C, preferentemente de 20 a 150 °C. De forma particularmente preferente se llevará a cabo la reacción a temperaturas de 20 a 150 °C.

La estequiometría de los compuestos de partida empleados de la fórmula general (II) y (III) puede variar en amplios intervalos y, en general, no está sometida a ninguna limitación particular. El experto en la materia puede establecer fácilmente estequiometrías adecuadas de los compuestos de partida empleados de la fórmula general (II) y (III) mediante ensayos rutinarios. Así, la relación molar del compuesto de la fórmula general (II) a la amina empleada de la fórmula general (III) puede ascender, por ejemplo, a de 0,5 a 10, en particular de 1 a 6, en especial de 1,05 a 2. Básicamente es posible el empleo de mayores cantidades de compuesto de fórmula general (III), sin embargo, no conduce a ninguna forma de realización preferente y es desventajoso por motivos económicos.

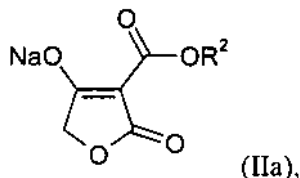
Al final de la reacción se puede retirar como azeótropo el agua de reacción mediante destilación de una parte del disolvente. Esto se puede realizar al vacío en caso de disolventes de alto punto de ebullición. Gracias a este procedimiento se obtiene en general una reacción cuantitativa.

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

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

Como ya se ha mencionado, los compuestos de la fórmula general (II) en parte no se conocen por el estado de la técnica.

Además se describen compuestos de fórmula general (IIa)

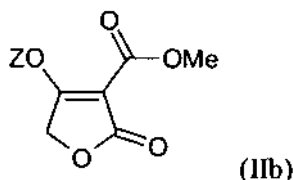


5 en los que

R^2 es como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general (IIa) están presentes como sales de sodio.

Además se describen compuestos de fórmula general (IIb)



10 en los que se selecciona del grupo compuesto por metales alcalinos y metales alcalinotérreos.

Los compuestos de la fórmula general (II), en particular los compuestos de la fórmula (IIa) y (IIb), se obtienen partiendo de los compuestos de la fórmula general (IV) mediante ciclación.

Para la propia ciclación se puede usar cualquier base discrecional tal como, por ejemplo, terc-butolato de potasio o metilato de sodio, prefiriéndose por motivos económicos metilato de sodio.

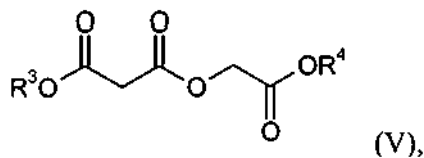
15 Son disolventes adecuados para la reacción de ciclación, por ejemplo, aquellos que se usan también para la preparación de acuerdo con la invención de los compuestos de 4-amino-but-2-enólido de la fórmula general (I).

La ciclación se puede llevar a cabo en general al vacío, a presión normal o con sobrepresión. Las temperaturas aplicadas pueden variar asimismo en función de los sustratos usados y se pueden establecer fácilmente por el experto en la materia mediante ensayos rutinarios. Por ejemplo, la reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula general (V) se puede llevar a cabo a una temperatura de 20 a 200 °C, preferentemente de 20 a 150 °C. De forma particularmente preferente se llevará a cabo la reacción a presión normal y temperaturas de 20 a 150 °C.

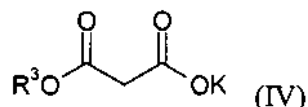
20 La estequiometría de los compuestos de partida empleados de la fórmula general (V) a la base usada puede variar en amplios intervalos y en general no está sometida a ninguna limitación particular. El experto en la materia puede establecer fácilmente mediante ensayos rutinarios estequiometrías adecuadas de los compuestos de partida empleados de la fórmula general (V) y de la base. Así, la relación molar del compuesto de la fórmula general (V) a la base puede ascender, por ejemplo, a de 0,9 a 10, en particular de 1 a 5, en especial de 1 a 2.

30 Los compuestos de la fórmula general (V) se pueden preparar ahora a su vez mediante reacción de las sales de potasio conocidas o disponibles en el mercado del éster de ácido malónico con ésteres de alquilo de ácido haloacético. En este caso se pueden usar, en general, ésteres de alquilo de ácido bromoacético, en particular éster de etilo de ácido bromoacético, y ésteres de alquilo de ácido cloroacético, en particular éster de etilo de ácido cloroacético. A este respecto se prefieren en particular los correspondientes derivados de cloro, ya que los correspondientes derivados de bromo son más caros.

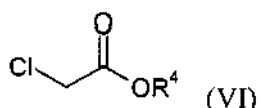
Por tanto, la presente invención se refiere también a la preparación de los compuestos de fórmula general (V)



caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



con ésteres de alquilo de ácido cloroacético, en particular éster de etilo de ácido cloroacético, de fórmula general (VI)



5 presentando los sustituyentes individuales R^3 y R^4 el significado que se ha indicado anteriormente.

Estas reacciones hasta dar los compuestos de la fórmula general (V) se llevan a cabo habitualmente en un disolvente.

10 Son disolventes adecuados, por ejemplo, aquellos que se usan también para la preparación de acuerdo con la invención de los compuestos de 4-amino-but-2-enóido de la fórmula general (I). De estos se prefieren en particular dimetilformamida y dimetilacetamida.

15 La reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula general (V) se puede llevar a cabo en general al vacío, a presión normal o a sobrepresión. Las temperaturas aplicadas pueden variar asimismo dependiendo de los sustratos usados y se pueden establecer fácilmente por el experto en la materia mediante ensayos rutinarios. Por ejemplo, la reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula general (V) se puede llevar a cabo a una temperatura de 20 a 200 °C, preferentemente de 20 a 150 °C. De forma particularmente preferente se llevará a cabo la reacción a presión normal y temperaturas de 20 a 150 °C.

20 La estequiometría de los compuestos de partida empleados de la fórmula general (IV) y (VI) se puede variar en amplios intervalos y, en general, no está sometida a ninguna limitación particular. El experto en la materia puede establecer fácilmente mediante ensayos rutinarios estequiometrías adecuadas de los compuestos de partida empleados de las fórmulas generales (IV) y (VI). Así, la relación molar del compuesto de la fórmula general (IV) al éster empleado de la fórmula general (VI) puede ascender, por ejemplo, a de 5 a 0,8, en particular de 3 a 0,9, en especial de 2 a 1.

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

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

Además, también es posible hacer reaccionar los compuestos de la fórmula general (V) directamente, es decir, en particular sin purificación, hasta dar los compuestos de la fórmula general (II).

30 La presente invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos, no habiéndose de interpretar los ejemplos de forma limitante de la invención (solo los procedimientos comprendidos por el alcance de la reivindicación son de acuerdo con la invención).

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

35 A una suspensión de 10,4 g de sal de potasio de 4-(etoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato y 7,5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina en 68 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 11,5 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se agita a una temperatura de 90 a 95 °C durante 3 horas. A continuación se enfría a temperatura ambiente, se añaden 120 ml de agua y 120 ml de diclorometano, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces con, en cada caso, 120 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas
40 combinadas se concentran a sequedad. Se obtienen 11,4 g de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con una pureza del 84 % (esto se corresponde con el 92 % de rendimiento).

Ejemplo 2

45 A una suspensión de 5 g de sal de sodio de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato y 4,2 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina en 35 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 7,5 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se agita a una temperatura de 90 °C durante 3 horas. A continuación se

enfria a temperatura ambiente, se mezcla con 60 ml de agua y 60 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con, en cada caso, 30 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se concentran a sequedad. Se obtienen 5,95 g de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con una pureza del 89 % (esto se corresponde con el 91 % de rendimiento).

5 Ejemplo 3

A una suspensión de 10 g de sal de sodio de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato y sal de sodio de 4-(etoxi-carbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato (relación 77 : 23) y 3,5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-metilamina en 35 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 7,5 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se agita a una temperatura de 90 °C durante 3 horas. A continuación se enfria a temperatura ambiente y se retira por completo el disolvente. El residuo se mezcla con 50 ml de agua y se extrae dos veces con, en cada caso, 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentran a sequedad. Se obtienen 4,7 g de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil]metilamino]furan-2(5H)-ona con una pureza del 95 % (esto se corresponde con el 82 % de rendimiento).

Ejemplo 4

A una suspensión de 78,9 g de monoetilmalonato de potasio en 500 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota a 35 °C 55 g de éster de metilo de ácido cloroacético y se agitan a 35 °C durante 8 horas. El disolvente se retira al vacío y el residuo se mezcla con 100 ml de agua y 100 ml de tolueno. Las fases se separan y la fase acuosa se lava con 100 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Se obtienen 77,6 g de éster de metilo de ácido 2-metoxi-2-oxoetilpropanodicarboxílico con una pureza del 98 % (esto se corresponde con el 80 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 298 K) δ: 3,51 s (2H), 3,77 s (3H), 3,78 s (3H), 4,69 s (2H)

Ejemplo 5

A 19,6 g de éster de metilo de ácido 2-metoxi-2-oxoetilpropanodicarboxílico se añaden gota a gota a 40 °C 18 g de un metilato de sodio al 30 % en metanol y se calientan durante 3 horas a reflujo. A continuación se enfria a temperatura ambiente, se aspira el sólido y se lava con 20 ml de metanol. El producto se seca a 50 °C al vacío. Se obtienen 15,6 g de sal sódica de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato con una pureza del 99,9 % (esto se corresponde con el 87 % de rendimiento).

RMN ¹H (D₂O, 298K) δ: 3,73 s (3H), 4,42 s (2H)

Ejemplo 6

A 23,1 g de éster de etilo de ácido 2-etoxi-2-oxoetilpropanodicarboxílico se añaden gota a gota a 40 °C 18 g de un metilato de sodio al 30 % en metanol y se calientan durante 2 horas a reflujo. A continuación se enfria a 0 °C, se aspira el sólido y se lava con 10 ml de metanol. El producto se seca a 50 °C al vacío. Se obtiene una mezcla de 15,7 g de sal de sodio de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato y sal de sodio de 4-(etoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato (relación 77 : 23) (esto se corresponde con un 86 % de rendimiento).

Ejemplo 7

A una suspensión de 5,2 g de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ol y 5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina en 70 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 4,5 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se agita a una temperatura de 120 °C durante 3 horas. A continuación se enfria a temperatura ambiente, se mezcla con 60 ml de agua y 60 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con, en cada caso, 30 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se concentran a sequedad. Se obtienen 7,6 g de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona con una pureza del 85 % (esto se corresponde con el 94 % de rendimiento).

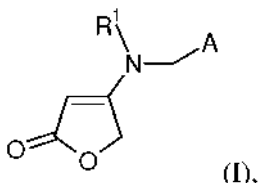
Ejemplo 8

A una suspensión de 18 g de 4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ol y 15 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-metilamina en 210 ml de butironitrilo se añaden a temperatura ambiente 16 g de hidrogenosulfato de potasio. La mezcla se agita a una temperatura de 115 °C durante 5 horas. A continuación se enfria a temperatura ambiente, se mezcla con 150 ml de agua y 70 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con, en cada caso, 70 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se concentran a sequedad. Se obtienen 24 g de 4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil](metil)amino]furan-2(5H)-ona con una pureza del 88 % (esto se corresponde con el 92 % de rendimiento).

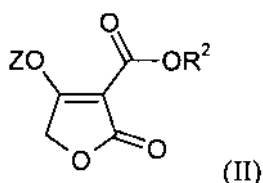
50

REIVINDICACIONES

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

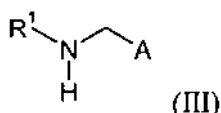


caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)



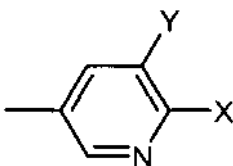
5

con aminas de fórmula general (III)



presentando los restos individuales el siguiente significado:

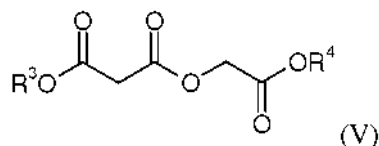
- 10 R¹ hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, haloalquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, halociclo-alquilalquilo o arilalquilo;
 R² alquilo, arilo o arilalquilo;
 Z hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo;
 A representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o a pirid-3-ilo, que dado el caso están sustituidos en posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi o representa piridazin-3-ilo, que está sustituido dado el caso
 15 en posición 6 con cloro o metilo o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloro-pirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en posición 2 con cloro o metilo, o 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 C₁-C₄ (que está sustituido, dado el caso, con flúor y/o cloro), alquiltio C₁-C₃ (que está sustituido, dado el caso, con flúor y/o cloro) o alquil-C₁-C₃-sulfonilo (que está sustituido,
 20 dado el caso, con flúor y/o cloro) o



en la que

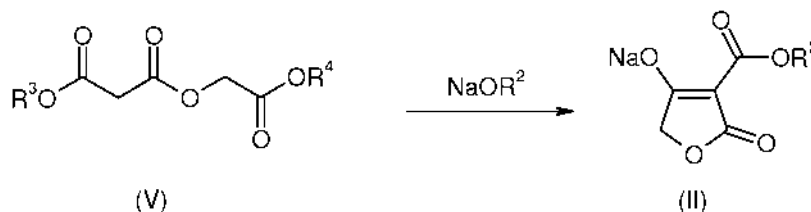
- X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y
 Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, azido o ciano.

25 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** los compuestos de la fórmula general (II) se obtienen mediante reacción de compuestos de la fórmula general (V)



con bases, en particular bases de alcoholato.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** los compuestos de la fórmula general (II) se obtienen de acuerdo con el siguiente esquema partiendo de compuestos de fórmula general (V) mediante reacción con alcoholato de sodio:

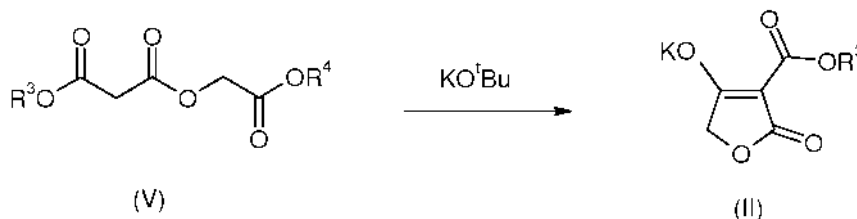


5

presentando los restos individuales en general el siguiente significado:

- R² como se define en la reivindicación 1;
- R³ alquilo, a excepción de etilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo; y
- R⁴ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo.

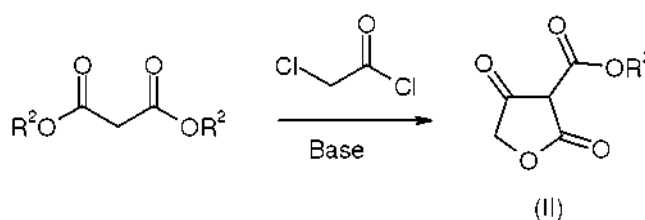
10 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** los compuestos de la fórmula general (II) se obtienen de acuerdo con el siguiente esquema partiendo de compuestos de la fórmula general (V) mediante reacción con terc-butilato de potasio:



presentando los restos individuales en general el siguiente significado:

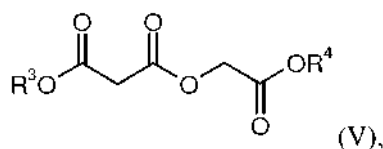
- 15 R³ alquilo, a excepción de etilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo; y
R⁴ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** los compuestos de la fórmula general (II) se obtienen de acuerdo con el siguiente esquema partiendo de éster malónico y cloruro de cloroacetilo:

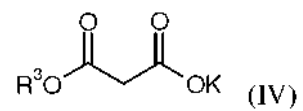


20 presentando el resto R² el significado definido en la reivindicación 1.

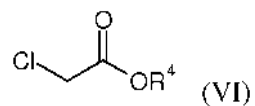
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado porque** en primer lugar se preparan compuestos de la fórmula general (V)



al hacer reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



con ésteres de alquilo de ácido cloroacético, en particular éster de etilo de ácido cloroacético, de fórmula general (VI)



presentando los sustituyentes R³ y R⁴ el siguiente significado:

- 5 R³ alquilo, a excepción de etilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo; y
R⁴ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo,

y usándose entonces los compuestos de la fórmula general (V) en el procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4 como compuesto de partida.