



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 271**

51 Int. Cl.:
C07D 239/52 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 419/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01915326 .1**
96 Fecha de presentación : **12.03.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1268446**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina.**

30 Prioridad: **24.03.2000 DE 100 14 607**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2011

73 Titular/es: **BAYER CROPSCIENCE AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es: **Hubsch, Walter;**
Stelzer, Uwe;
Gayer, Herbert y
Weintritt, Holger

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados asimétricos, conocidos, de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina.

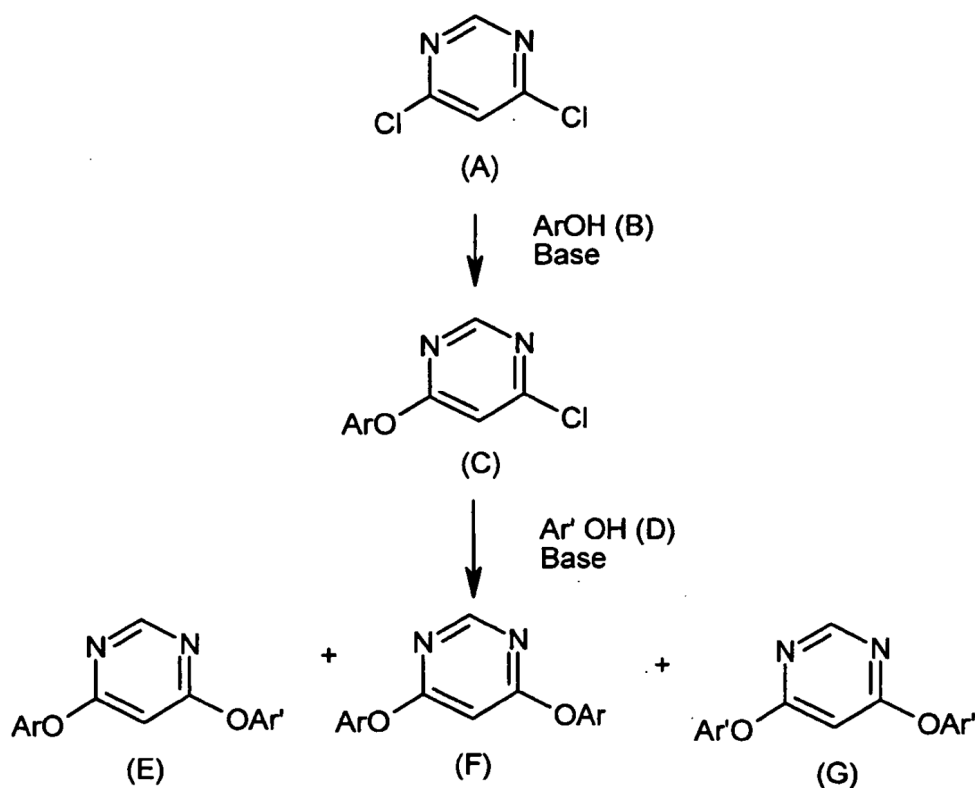
Los derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina son conocidos y se usan, por ejemplo, para protección de plantas como plaguicidas (véase WO 94/02470, WO 97/27189, WO 98/21189, WO 99/57116).

La obtención de derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina es más laboriosa que la de compuestos simétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina, ya que los diversos grupos ariloxi deben introducirse en distintas reacciones.

Se conocen varios procedimientos para la obtención de derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina.

En WO 94/02470 se describe la preparación de derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina en un procedimiento de dos pasos. Mediante la conversión de 4,6-dicloropirimidina (A) con un equivalente de un derivado de fenol (B) en condiciones básicas de reacción y la subsiguiente reacción con otro derivado de fenol (D) se obtienen derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina (E) (véase esquema 1).

Esquema 1



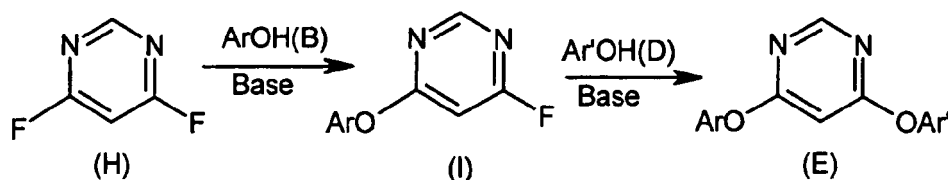
La desventaja de este procedimiento reside en que en el segundo paso de reacción se

produce el intercambio de los grupos ariloxy, por lo que se obtiene un producto mezcla de derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxy)pirimidina (E) y derivados simétricos de 4,6-bis(ariloxy)pirimidina (F) y (G).

Los derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxy)pirimidina (E) se obtienen por tanto con un
5 peor rendimiento y sólo pueden aislarse mediante costosos métodos de separación.

Para solucionar el problema del intercambio de los grupos ariloxy en el segundo paso de la reacción, se puede usar como compuesto de partida la 4,6-difluoro-pirimidina (véase esquema 2 y WO 94/02470, EP-A1-794 177).

Esquema 2

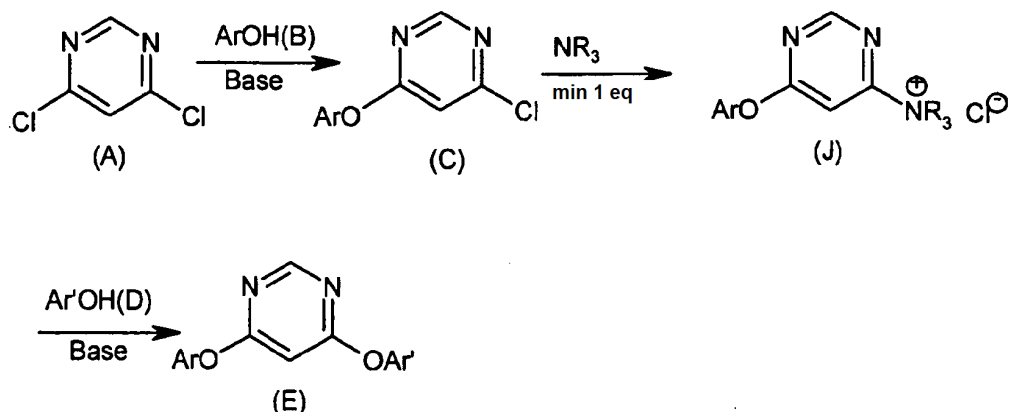


Una desventaja de este procedimiento reside no obstante en que la 4,6-difluoro-
10 pirimidina se obtiene mediante un intercambio cloro-flúor partiendo de la 4,6-dicloro-pirimidina. Por tanto, para la obtención de derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxy)pirimidina es necesario un paso de reacción adicional. Por eso se prefieren la 4,6-dicloro-pirimidina y los derivados de 4,6-dicloro-pirimidina como compuestos de partida.

La obtención de derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxy)pirimidina partiendo de 4,6-
15 dicloro-5-halo-pirimidina de manera análoga al procedimiento descrito en WO 94/02470 se describe en WO 98/41513.

En EP-A1-794 177, US 5,849,910 y US 5,977,363 se describe otro procedimiento para
la obtención de derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxy)pirimidina (E) partiendo de 4,6-dicloro-
20 pirimidina (A) (véase esquema 3).

Esquema 3

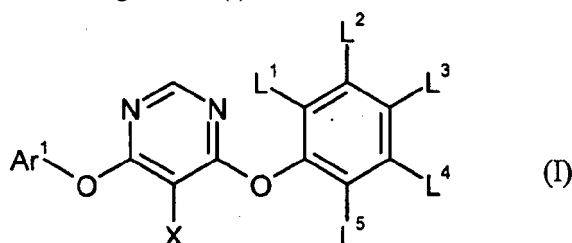


En este procedimiento se trata el derivado de ariloxi-cloro-pirimidina (C) obtenido tras el primer paso de reacción con al menos un equivalente molar de una amina terciaria.

Como productos intermedios se obtienen derivados de pirimidinil-amonio (J) que se transforman con derivados de fenol (D) en derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxi)pirimidina (E).

La desventaja de este procedimiento reside en que requiere amina terciaria al menos en cantidades equivalentes molares y sólo puede obtenerse mediante un procedimiento costoso. Además sólo se obtiene un rendimiento moderado de derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxi)pirimidina. Por tanto, este procedimiento no es apropiado para la obtención a gran escala, sobre todo si se usan aminas costosas.

Se ha encontrado ahora que se obtienen derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxi)pirimidina de la fórmula general (I)



en donde

Ar¹ representa un heterociclilo de 3 a 7 eslabones dado el caso sustituido con halógeno o por alquilo, alcolxi, haloalquilo, haloalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono cada uno;

o representa fenilo o naftilo dado el caso sustituidos con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes cada uno, donde los sustituyentes posibles están elegidos preferentemente de la siguiente lista:

halógeno, ciano, nitro, formilo, carboxi, carbamoil, tiocarbamoil;

alquilo, oxoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfínilo o

alquilsufonilo con 1 a 8 átomos de carbono respectivamente, cada uno de cadena recta o ramificada;

alquenilo o alqueniloxi, cada uno de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono respectivamente;

5 haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, haloalquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono y 1 a 13 átomos de halógeno iguales o diferentes respectivamente;

haloalquenilo o haloalqueniloxi, cada uno de cadena recta o ramificada y con 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 11 átomos de halógeno iguales o diferentes;

dialquilamino de cadena recta o ramificada respectivamente;

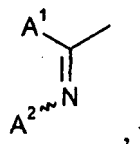
10 alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi, alquenilcarbonilo o alquinilcarbonilo, con 1 a 6 átomos de carbono en las respectivas cadenas hidrocarbonadas;

cicloalquilo o cicloalquiloxi con 3 a 6 átomos de carbono respectivamente;

alquilenilo con 3 o 4 átomos de carbono, oxialquilenilo con 2 o 3 átomos de carbono o

15 dioxialquilenilo con 1 o 2 átomos de carbono, cada uno de enlace doble, cada uno dado el caso sustituido con flúor, cloro, oxo, metilo, trifluorometilo o etilo o con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes;

o un grupo



20 en donde

Ar¹ representa hidrógeno, hidroxilo o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono y

Ar² representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, fenilo, bencilo o representa respectivamente alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono dado el caso sustituidos con

25 ciano, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino o fenilo,

o representa alqueniloxi o alquiniloxi con 2 a 4 átomos de carbono respectivamente,

así como fenilo, benzoilo, benzoiletlenilo, cinamoilo, heterociclilo o fenilalquilo, fenilalquiloxi o heterociclilalquilo, cada uno con 1 a 3 átomos de carbono en la fracción alquilo, cada uno dado el caso sustituido con 1 a 3 sustituyentes en la fracción cíclica por halógeno y/o alquilo o alcoxi

30 de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono,

X representa flúor o cloro,

L¹, L², L³, L⁴ y L⁵ son iguales o diferentes y cada uno representa de manera independiente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo,

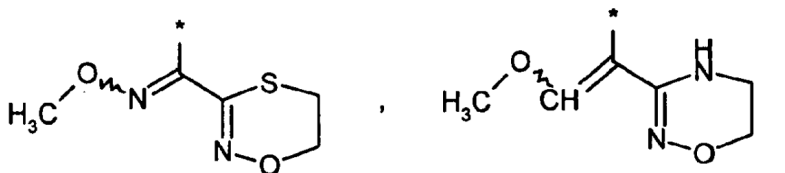
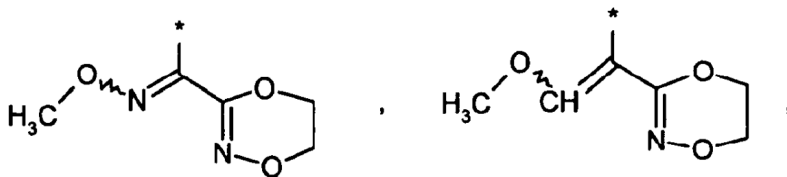
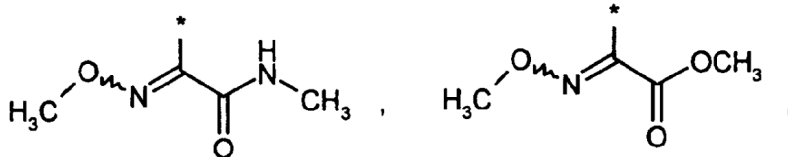
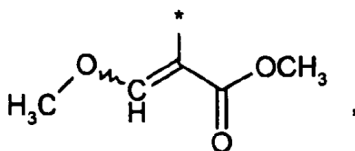
alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente; alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, cada uno dado el caso sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

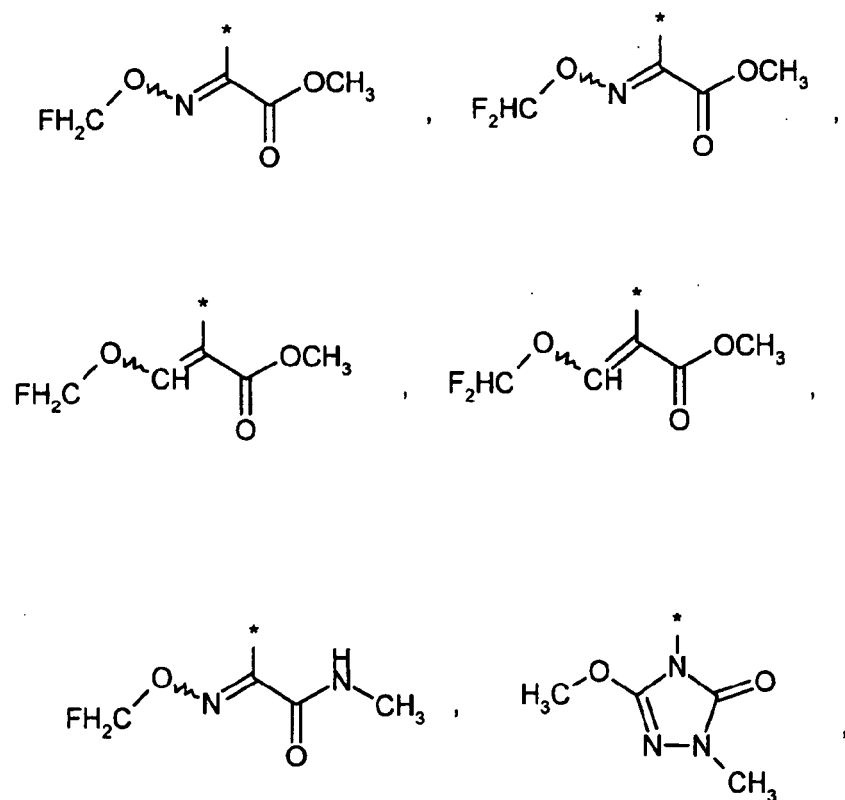
- 5 L^1 , L^2 , L^3 y L^4 son iguales o diferentes y cada uno representa de manera independiente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente; alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, cada uno dado el caso sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno

10 y

L^5 representa uno de los grupos siguientes:



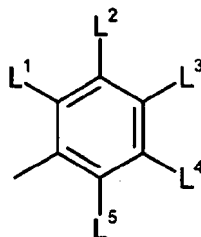
6



en donde * representa la posición de enlace al radical fenilo

y en donde los radicales

Ar¹ y

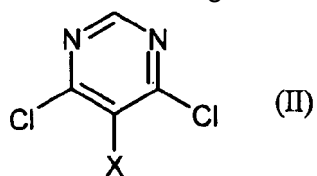


5

son diferentes,

si se hacen reaccionar

los derivados de 4,6-dicloropirimidina de la fórmula general (II),

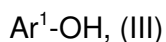


10

en donde

X representa lo anteriormente indicado,

a) en primer lugar en un primer paso con compuestos de la fórmula general (III),

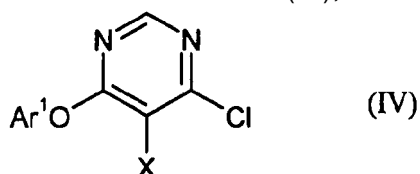


en donde

Ar^1 representa lo anteriormente indicado,
dado el caso con un diluyente y dado el caso con un aceptor de ácido,

5

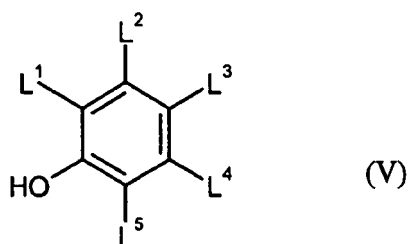
y los compuestos así obtenidos de la fórmula (IV),



en donde

Ar^1 y X representan lo anteriormente indicado,
a continuación se hacen reaccionar en un segundo paso con compuestos de la fórmula
general (V),

10

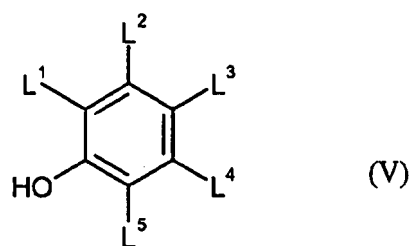


en donde

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 y L^5 representan lo anteriormente indicado,
dado el caso con un disolvente, con una base y añadiendo del 2 al 20 % en moles de
1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO),
o bien

15

b) en primer lugar se hacen reaccionar en un primer paso con compuestos de la fórmula
general (V),

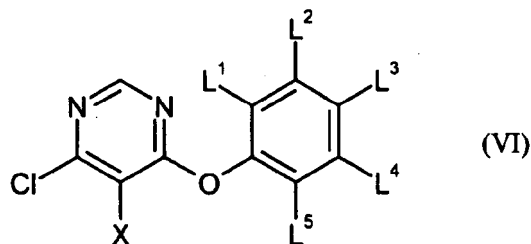


20

en donde

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 y L^5 representan lo anteriormente indicado,
dado el caso con un diluyente y dado el caso con un aceptor de ácido,

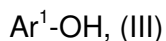
y los compuestos así obtenidos de la fórmula (VI),



en donde

X, L¹, L², L³, L⁴ y L⁵ representan lo anteriormente indicado,

a continuación se hacen reaccionar en un segundo paso con compuestos de la fórmula general (III)



en donde

Ar¹ representa lo anteriormente indicado,

dado el caso con un disolvente, dado el caso con una base y añadiendo del 2 al 20 % en moles de 1,4- diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Las definiciones incluyen cadenas hidrocarbonadas saturadas o insaturadas, como alquilo, alcanodiilo, alqueno o alquino, también enlazadas con heteroátomos, como por ejemplo en alcoxi, alquiltio o alquilamino, respectivamente de cadena recta o ramificada. Se prefiere, si no se indica lo contrario, las cadenas hidrocarbonadas de 1 a 6 átomos de carbono. Para el alqueno o alquino se prefiere, si no se indica lo contrario, las cadenas hidrocarbonadas de 2 a 6 átomos de carbono.

Halógeno representa generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

Arilo representa eslabones de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos, como p. ej. fenilo, naftilo, antranilo, fenantrilo, preferentemente fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Heterociclilo representa compuestos saturados o insaturados, así como aromáticos, de cadena cerrada en anillo, en los que al menos un eslabón es un heteroátomo, es decir, un átomo distinto al hidrógeno. Si el anillo contiene varios heteroátomos, estos pueden ser iguales o distintos. Los heteroátomos son preferentemente oxígeno, nitrógeno o azufre. Si el anillo contiene varios átomos de oxígeno, estos no son contiguos. Dado el caso, los compuestos de anillo constituyen un sistema policíclico con otras cadenas carbocíclicas o heterocíclicas, condensadas o con puente. Se prefieren los sistemas de anillo mono o bicíclicos, especialmente los sistemas de anillo aromáticos mono o bicíclicos.

Cicloalquilo representa compuestos en anillo saturados carbocíclicos que dado el caso

constituyen un sistema de anillos con otros anillos carbocíclicos condensados o con puente.

Un sistema de anillos policíclico puede estar enlazado con un anillo heterocíclico o un anillo carbocíclico condensado. El así descrito heterociclilo puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes, preferentemente por metilo, etilo o halógeno. Se prefieren los sistemas

Haloalcoxi representa alcoxi halogenado total o parcialmente. En caso de haloalcoxi con varios halógenos, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de halógeno preferentes son flúor y cloro, especialmente flúor. Si el haloalcoxi tiene otros sustituyentes, se reduce el número máximo posible de átomos de halógeno a las diversas valencias libres. Se prefieren, si no se indica lo contrario, las cadenas hidrocarbonadas con 1 a 6 átomos de carbono.

Haloalquilo representa alquilo halogenado total o parcialmente. En caso de haloalquilo con varios halógenos, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de halógeno preferentes son flúor y cloro, especialmente flúor. Si el haloalquilo tiene otros sustituyentes, se reduce el número máximo posible de átomos de halógeno a las valencias libres restantes. Se prefieren, si no se indica lo contrario, las cadenas hidrocarbonadas con 1 a 6 átomos de carbono. Los compuestos de partida de las fórmulas (III) y (V), los productos intermedios de las fórmulas (IV) y (VI) y los productos finales de la fórmula general (I) pueden presentarse como isómeros puros en varias formas isómeras posibles, p. ej. como isómeros E o Z u dado el caso como mezclas de diversas formas isómeras posibles, especialmente de heteroisómeros, como p. ej. como mezcla E/Z.

Se prefieren compuestos en los que Ar¹ representa:

tienilo, piridilo o furilo dado el caso sustituido con metilo, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; o por fenilo dado el caso sustituido con uno a cuatro sustituyentes, iguales o distintos, en donde los sustituyentes posibles preferentemente se eligen de la siguiente lista:

flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, formilo, carboxi, carbamilo, tiocarbamilo, metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo, 1-, 2-, 3-, neo-pentilo, 1-, 2-, 3-, 4-(2-metilbutilo), 1-, 2-, 3-hexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-(2-metilpentilo), 1-, 2-, 3-(3-metilpentilo), 2-etilbutilo, 1-, 3-, 4-(2,2-dimetilbutilo), 1-, 2-(2,3-dimetilbutilo), 3-oxobutilo, metoximetilo, dimetoximetilo, metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, metiltio, etiltio, n- o i-propiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, vinilo, alilo, 2-metilalilo, propen-1-ilo, crotonilo, propargilo, viniloxi, aliloxi, 2-metilaliloxi, propen-1-iloxi, crotoniloxi, propargiloxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, trifluorometiltio,

difluoroclorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,

dimetilamino, dietilamino,

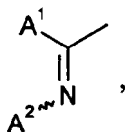
acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo,

5 bencilaminocarbonilo, acrililo, propilo, ciclohexilo,

ciclopentilo, ciclohexilo,

propanodilo, etilenoxi ambos de doble enlace, cada uno dado el caso sustituido con flúor, cloro, oxo, metilo o trifluorometilo con uno a cuatro sustituyentes, iguales o distintos,

o un grupo



10

en donde

A¹ representa hidrógeno, metilo o hidroxilo y

A² representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, fenilo o bencilo, así como

15 fenilo, benzoilo, benzoiletano, cinamoilo, bencilo, feniletano, fenilpropilo, benciloxi, 5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-ilmetilo, triazolilmetilo, benzoxazol-2-ilmetilo, 1,3-dioxan-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, dioxol-2-ilo, oxadiazolilo.

En otro grupo especialmente preferente de compuestos, Ar¹ representa fenilo sustituido con uno a cuatro sustituyentes, los cuales se eligen de la siguiente lista:

20 halógeno, ciano, alquilo o haloalquilo ambos de cadena recta o ramificada especialmente con 1 a 4 átomos de carbono.

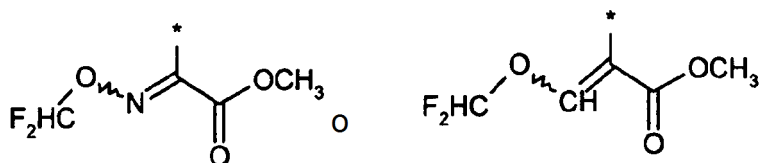
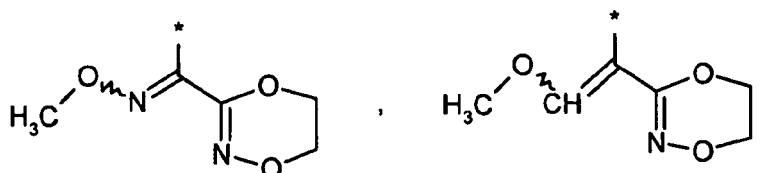
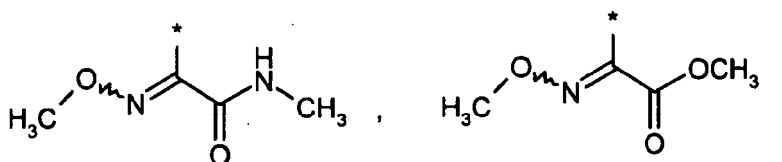
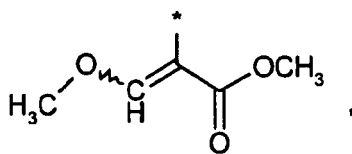
Se prefiere especialmente los compuestos en los que X representa flúor.

25 Se prefieren los compuestos en los que L¹, L², L³ y L⁴ son iguales o distintos y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i-, s- o t-butilo, metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo.

30 En un grupo de compuestos especialmente preferente, L¹, L², L³ y L⁴ representan hidrógeno o metilo.

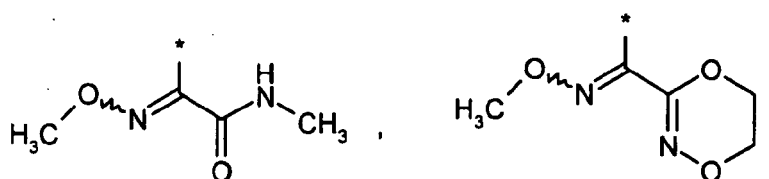
En otro grupo de compuestos especialmente preferente, L¹, L², L³ y L⁴ representan hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que L⁵ representa uno de los siguientes grupos:



en donde * designa la posición de enlace al radical fenilo.

En un grupo de compuestos especialmente preferente, L⁵ representa uno de los siguientes grupos:



en donde * designa la posición de enlace al radical fenilo.

Las definiciones de radicales enumeradas anteriormente, generales o en ámbitos de preferencia, son válidas tanto para los productos finales de la fórmula (I) como para los materiales de partida necesarios para la elaboración y los productos intermedios.

Las definiciones de radicales especificadas para estos radicales en las diversas combinaciones así como combinaciones preferentes de radicales se sustituyen a discreción con definiciones de radicales de otros ámbitos de preferencia, independientemente de la combinación de radicales indicada en cada ocasión.

Es especialmente sorprendente que en el procedimiento según la invención, los derivados de ariloxihalopirimidina reaccionan al añadir del 2 al 20 % en moles de la amina terciaria 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) resultando en derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina con gran selectividad y rendimiento. Dado que el estado de la técnica (véase EP-A1-794 177, US 5,849,990 y US 5,977,363) señala que para esta reacción se necesita al menos el equivalente molar de una amina terciaria, es de lo más sorprendente que esta reacción se pueda realizar también con el 2 al 20 % en moles de la amina terciaria 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) con un rendimiento excepcional. Esto se confirma con un ensayo de contraste, en el que se llevó a cabo la reacción sin añadir DABCO (véase el ejemplo 4, segundo paso). El producto sólo puede aislarse con un rendimiento muy pobre.

El procedimiento según la invención presenta una serie de ventajas. Los derivados asimétricos de la 4,6-bis(ariloxi)pirimidina se obtienen con altas concentraciones y pureza. Además se pueden usar como materiales de partida los derivados de la 4,6-dicloropirimidina, más fáciles de obtener que los derivados de la 4,6-difluoropirimidina. Asimismo, la recuperación de la amina no es necesaria, ya que sólo se requieren cantidades catalíticas de DABCO para realizar el procedimiento.

Los compuestos de la fórmula (II) necesarios como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento según la invención son conocidos y se pueden obtener por métodos conocidos (véase DE-A1-197 10 609, WO 97/49605, DE-A1-196 42 533 y DE-A1- 195 31299) o adquirirse en el mercado.

Los compuestos de la fórmula (III) necesarios como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento según la invención son productos habituales en el mercado o se pueden obtener a partir de ellos con un procedimiento sencillo.

Los compuestos de la fórmula (V) necesarios como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento según la invención son conocidos y se pueden obtener por métodos conocidos (véase DE-A1 196 11 653, WO-A-95/24396, WO 95/04728, WO 97/27189, WO 97/14687, WO 98/23155, WO 98/21189, WO 98/55461, WO 99/09026, WO 99/57116). El resto de los compuestos de partida son productos habituales en el mercado o se pueden obtener a partir de ellos con un procedimiento sencillo.

Como diluyente para llevar a cabo el primer paso del procedimiento según la invención entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre ellos están por ejemplo y preferentemente los hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, como por ejemplo el éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, dicloro- o tricloroetano; éteres, tales como

dietil-, diisopropilo, metil-t-butil-, metil-t-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas, tales como acetona, butanona, metil-isobutilcetona o ciclohexanona; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilforfamida, N-metilpirrolidona, o hexametilfosforamida; ésteres tales como acetato de metilo o de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfonas tal como sulfolano, o sus compuestos con agua. Se usan preferentemente en este primer paso del procedimiento según la invención las cetonas, especialmente la metil-isobutilcetona.

El primer paso del procedimiento según la invención se realiza dado el caso en presencia de un aceptor de ácido apropiado. Como tales entran en consideración todas las bases inorgánicas u orgánicas usuales. A estas pertenecen, preferentemente, hidróxidos, acetatos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, acetato de sodio o de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio; aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-bencil-amina, piridina, N-metil-piperidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU). Preferentemente se usan en el primer paso del procedimiento según la invención los carbonatos de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos, especialmente el carbonato de sodio o de potasio.

Las temperaturas de reacción en el primer paso del procedimiento según la invención pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas de 0 °C a 100 °C, preferentemente entre 40 °C y 80 °C.

Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se usa por mol de los compuestos de la fórmula (III) en general 1 hasta 4 moles, preferentemente 1 a 1,1 moles de derivado de la 4,6-dicloropirimidina de la fórmula (II).

Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se usa por mol de los compuestos de la fórmula (V) en general 1 hasta 4 moles, preferentemente 1 a 1,1 moles de derivado de la 4,6-dicloropirimidina de la fórmula (II).

Para llevar a cabo el primer paso del procedimiento según la invención, se procede en general como se describe a continuación.

El derivado de la 4,6-dicloropirimidina de la fórmula (II) se mezcla, dado el caso en presencia de un diluyente, con una base. Para ello se añade el compuesto de la fórmula (III) así como el compuesto de la fórmula (V), dado el caso en presencia de un diluyente, y se remueve dado el caso con temperatura superior o inferior hasta que la conversión se haya completado. Una vez concluida la conversión, la mezcla de reacción se trata de la forma

habitual o se lleva a cabo directamente in situ el segundo paso del procedimiento según la invención.

La adición de compuestos de la fórmula (III) así como compuestos de la fórmula (V), dado el caso en presencia de un diluyente, en el primer paso del procedimiento según la invención se realiza especialmente mediante la dosificación con compuestos de la fórmula (II) que dado el caso están diluidas en una cetona, especialmente la metil-isobutilcetona. La adición se realiza de una vez hasta un plazo de 12 horas, preferentemente de una vez en un plazo de 6 horas.

Como diluyente para la realización del segundo paso del procedimiento según la invención entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre ellos están por ejemplo y preferentemente los hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, como por ejemplo el éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, dicloro- o tricloroetano; éteres, tales como dietil-, diisopropilo, metil-t-butil-, metil-t-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas, tales como acetona, butanona, metil-isobutilcetona o ciclohexanona; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona, o hexametilfosforamida; ésteres tales como acetato de metilo o de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfonas tal como sulfolano, o sus compuestos con agua. Se usan preferentemente en este segundo paso del procedimiento según la invención las cetonas, especialmente la metil-isobutilcetona.

El segundo paso del procedimiento según la invención se realiza dado el caso en presencia de un aceptor de ácido apropiado. Como tales entran en consideración todas las bases inorgánicas u orgánicas usuales. A estas pertenecen, preferentemente, hidróxidos, acetatos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, acetato de sodio o de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio; así como hidruros de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos. Preferentemente se usan en el segundo paso del procedimiento según la invención los carbonatos de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos, especialmente el carbonato de sodio o de potasio.

El segundo paso del procedimiento según la invención se realiza en presencia de cantidades catalíticas de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Las temperaturas de reacción en el segundo paso del procedimiento según la invención pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas de 0 °C a 100 °C, preferentemente entre 40 °C y 90 °C, especialmente a temperaturas de entre 50 °C y 80 °C.

5 Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se usa por mol de los compuestos de la fórmula (IV) en general 0,8 hasta 4 moles, preferentemente 0,95 a 1,05 moles compuestos de la fórmula (V).

Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se usa por mol de los compuestos de la fórmula (VI) en general 0,8 hasta 4 moles, preferentemente 0,95 a 1,05 moles de compuestos de la fórmula (III).

10 Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se usa por mol de los compuestos de la fórmula (IV) en general del 2 al 20 % en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se usa por mol de los compuestos de la fórmula (VI) en general del 2 al 20 % en moles, preferentemente del 2 al 20 % en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

Para llevar a cabo el segundo paso de la variante a) del procedimiento, se procede en general como se describe a continuación.

20 Los compuestos de la fórmula (V) se mezclan, dado el caso en presencia de un diluyente, con una base y con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Para ello se añaden los compuestos de la fórmula (IV), dado el caso en presencia de un diluyente, y se remueve dado el caso con temperatura superior. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se trata de la forma habitual.

25 De manera alternativa también puede llevarse a cabo el segundo paso de la variante a) del procedimiento mezclando los compuestos de la fórmula (IV), dado el caso en presencia de un diluyente, con una base y con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Para ello se añaden los compuestos de la fórmula (IV), dado el caso en presencia de un diluyente, y se remueve dado el caso con temperatura superior. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se trata de la forma habitual.

Para llevar a cabo el segundo paso de la variante b) del procedimiento, se procede en general como se describe a continuación.

30 Los compuestos de la fórmula (III) se mezclan, dado el caso en presencia de un diluyente, con una base y con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Para ello se añaden los compuestos de la fórmula (VI), dado el caso en presencia de un diluyente, y se remueve dado el caso con temperatura superior. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se trata de la forma habitual.

35 De manera alternativa también puede llevarse a cabo el segundo paso de la variante a) del procedimiento mezclando los compuestos de la fórmula (VI), dado el caso en presencia de

un diluyente, con una base y con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Para ello se añaden los compuestos de la fórmula (III), dado el caso en presencia de un diluyente, y se remueve dado el caso con temperatura superior. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se trata de la forma habitual. Una variante especial del procedimiento según la invención es la realización en una sola operación sintética.

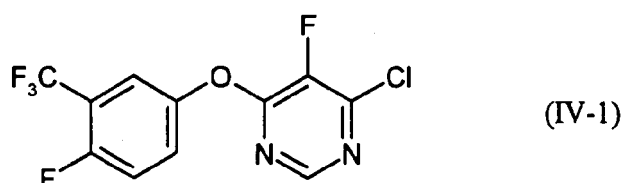
Los siguientes ejemplos sirven como ilustración de la invención. No obstante, la invención no se limita a los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

10 Variante del procedimiento a) o b)

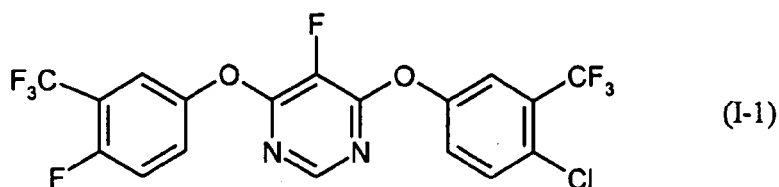
4-cloro-5-fluoro-6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidina



(primer paso)

15 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (1,67 g, contenido: 98,9 %) se introduce con carbonato de potasio (1,72 g) en metil-isobutilcetona (5ml) y se mezcla gota a gota a 60 °C en un periodo de 3 horas con una solución de 1,8 g 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol en 5ml de metil-isobutilcetona. Se remueve 1,5 horas a 60 °C, se mezcla con agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se extrae la fase aguada de nuevo con metil-isobutilcetona, se purifican los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene 4-cloro-5-fluoro-6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidina (2,74 g, contenido: 93,9 %, 83,8 % de la teoría) en forma de aceite.

4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]5-fluoro-6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi]pirimidina



(segundo paso)

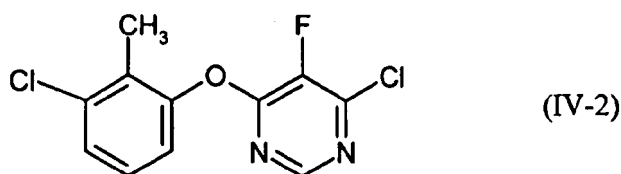
25 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (0,98 g) se introduce con carbonato de potasio (0,9 g) y 1,4-diazabicyclooctano[2.2.2] (DABCO) (28 mg) en una mezcla de metil-isobutilcetona y agua (8 ml, 7/1) vorgelegt y se mezcla a 70-80 °C con una solución de cloro-5-fluoro-6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidina (1,56 g, contenido: 98,8 %) en 7 ml de metil-isobutilcetona. Se

remueve 2 horas a 70-80 °C, se añade agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con metil-isobutilcetona, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]5-fluoro-6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenoxi]pirimidina (1,92 g, contenido: 96,5 %, 79,2 % de la teoría) en forma sólida.

Ejemplo 2

Variante a) del procedimiento

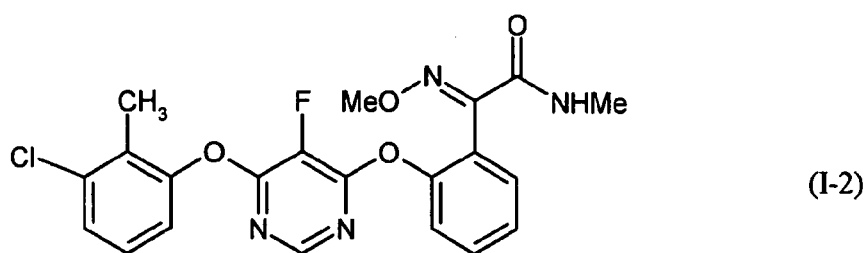
4-cloro-6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoropirimidina



(primer paso)

Se introduce 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (16,7 g, contenido: 99,7 %) con carbonato de sodio (20,2 g) en metil-isobutilcetona (50 ml) y se mezcla gota a gota a 60 °C en un periodo de 3,5 horas con una solución de 14,3 g 3-cloro-2-metilfenol en 50 ml metil-isobutilcetona. Se remueve 2 horas a 60 °C, se añade agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa de nuevo con metil-isobutilcetona, se purifican los extractos orgánicos reunidos, se seca sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene 4-cloro-6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoropirimidina (26,8 g, contenido: 96,7 %, 95,2 % de la teoría) en forma sólida

(2E)-2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil]oxi]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida



(segundo paso)

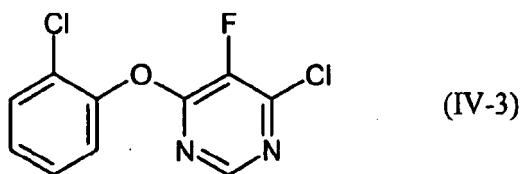
Se introduce (2E)-2-(2-hidroxifenil)-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida (4,16 g, contenido: 99,7 %) con carbonato de sodio (3,7 g) y DABCO (110 mg) en metil-isobutilcetona (30 ml) y se mezcla a 50 °C con una solución de 4-cloro-6-(3-cloro-2-metilfeniloxi)-5-fluoropirimidina (5,46 g, contenido: 98,1 %) en 30 ml metil-isobutilcetona. Se remueve 4 horas a 50 °C, se añade agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con metil-isobutilcetona, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se

obtiene (2E)-2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil]oxi]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida (9,15 g, contenido: 94,2 %, 96,9 % de la teoría) en forma de aceite.

Ejemplo 3

Variante a) del procedimiento

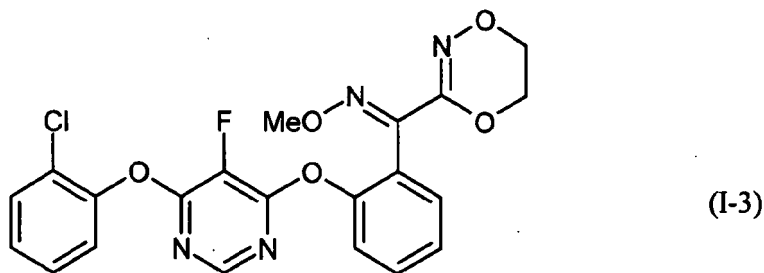
5 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina



(primer paso)

Se introduce 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (33,5 g, contenido: 98,9 %) con carbonato de sodio (34,4 g) en una mezcla de metil-isobutilcetona y agua (120 ml, 5/1) y se mezcla gota a gota a 60 °C en un periodo de 3 horas con una solución de 25,7 g o-clorofenol en 100 ml metil-isobutilcetona. Se remueve 6 horas a 60 °C, se añade agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se lava la fase orgánica con 5 % NaOH, se extrae la fase aguada con metil-isobutilcetona, se purifican los extractos orgánicos reunidos, se seca sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (48,4 g, contenido: 95,6 %, 90,3 % de la teoría) en forma de aceite.

(E)-(2-[[6-(2-clorofenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil]oxi]fenil)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona O-metiloxim



(segundo paso)

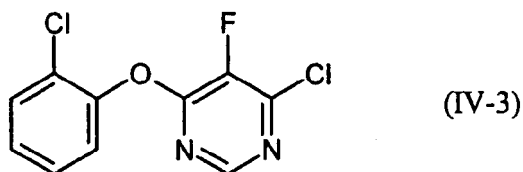
Se introduce (E)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il(2-hidroxifenil)metanona O-metiloxim (11,8 g) con carbonato de sodio (9,0 g) y DABCO (280 mg) en una mezcla de metil-isobutilcetona y agua (80 ml, 7/1) y se mezcla a 80 °C con una solución de 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (13,1 g, contenido: 98,1 %) en 70 ml de metil-isobutilcetona. Se remueve 1,5 horas a 80 °C, se añade agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se extrae la fase aguada con metil-isobutilcetona, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene (E)-(2-[[6-(2-clorofenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil]oxi]fenil)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona O-metiloxim (23,4 g, contenido:

95,2 %, 97,9 % de la teoría) en forma sólida.

Ejemplo 4

Variante a) del procedimiento

4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina



5

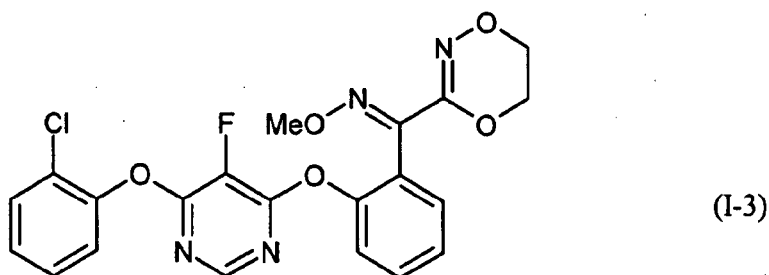
(primer paso)

Se introduce 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (33,5 g, contenido: 98,9 %) con carbonato de sodio (34,4 g) en una mezcla de metil-isobutilcetona y agua (120 ml, 5/1) y se mezcla gota a gota a 60 °C en un periodo de 3 horas con una solución de 25,7 g o-clorofenol en 100 ml metil-isobutilcetona. Se remueve 6 horas a 60 °C, se separa la fase orgánica tras enfriarse, se lava la fase orgánica con 5 % NaOH, se extrae la fase acuosa con metil-isobutilcetona, se purifican los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (48,4 g, contenido: 95,6 %, 90,3 % de la teoría) en forma de aceite.

10

15

(E)-(2-([6-(2-clorofenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil]oxi)fenil)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona O-metiloxim



(segundo paso, ensayo de contraste)

Se introduce (E)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il(2-hidroxifenil)metanona O-metiloxim con carbonato de sodio (9,0 g) en una mezcla de metil-isobutilcetona y agua (80 ml, 7/1) y se mezcla a 50 °C con una solución de 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (13,1 g, contenido: 98,1 %) en 70 ml de metil-isobutilcetona. Se remueve 24 horas a 50 °C, se añade agua tras enfriarse, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con metil-isobutilcetona, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene (E)-(2-([6-(2-clorofenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil]oxi)fenil)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona O-metiloxim (26,4 g, contenido: 33,3 %, 38,6 % de la teoría) en

20

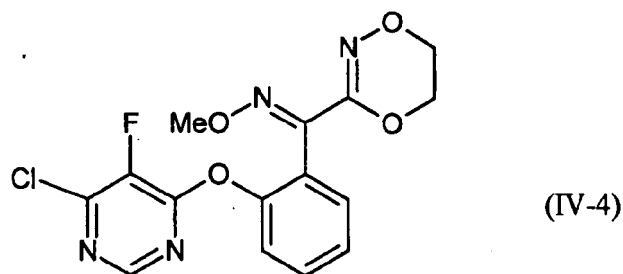
25

forma de aceite.

Ejemplo 5

Variante b) del procedimiento

(E)-{2-[(6-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)oxi]fenil}(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona O-metiloxim

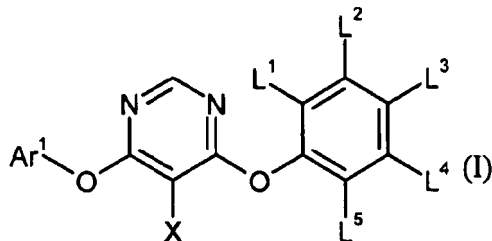


(primer paso)

Se introduce 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (31,8 g, contenido: 98,9 %) con carbonato de sodio (31,5 g) en acetona (115 ml) y se mezcla gota a gota a 60 °C con una solución de 44,9 g (E)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il(2-hidroxifenil)metanona O-metiloxim en 350 ml de acetona en un periodo de tiempo de 6 horas. Se remueve 2 horas a 60 °C, se destina el acetona, mezcla con cloruro de metileno y agua, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con cloruro de acetona, se purifican los extractos orgánicos, se lavan estos con 5 % NaOH, se seca sobre sulfato de potasio y se destila el disolvente. Se obtiene (E)-{2-[(6-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)oxi]fenil}(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona O-metiloxim (68,0 g, contenido: 95,8 %, 94,5 % de la teoría) en forma sólida.

REIVINDICACIONES

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



5

en donde

Ar¹ representa un heterociclilo de 3 a 7 eslabones dado el caso sustituido con halógeno o con alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono cada uno;

o representa fenilo o naftilo dado el caso sustituidos con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes cada uno, donde los sustituyentes posibles están elegidos preferentemente de la siguiente lista: halógeno, ciano, nitro, formilo, carboxi, carbamoil, tiocarbamoil;

alquilo, oxoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsufonilo con 1 a 8 átomos de carbono respectivamente, cada uno de cadena recta o ramificada;

alquenilo o alqueniloxi, cada uno de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono respectivamente;

haloalquilo, haloalcoxi, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo o haloalquilsulfonilo cada uno de cadena recta o ramificada y con 1 a 6 átomos de carbono y 1 a 13 átomos de halógeno iguales o diferentes respectivamente;

haloalquenilo o haloalqueniloxi, cada uno de cadena recta o ramificada y con 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 11 átomos de halógeno iguales o diferentes;

dialquilamino de cadena recta o ramificada respectivamente;

alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi, alquenilcarbonilo o alquinilcarbonilo, con 1 a

6 átomos de carbono en las respectivas cadenas hidrocarbonadas;

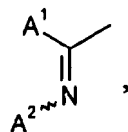
cicloalquilo o cicloalquiloxi con 3 a 6 átomos de carbono respectivamente;

alquilenos con 3 o 4 átomos de carbono, oxialquilenos con 2 o 3 átomos de carbono o dioxialquilenos con 1 o 2 átomos de carbono, cada uno de enlace doble, cada uno dado el caso sustituido una a cuatro veces de manera igual o diferente con flúor, cloro, oxo, metilo,

trifluorometilo o etilo;

30

o un grupo



5 en donde

A¹ representa hidrógeno, hidroxilo o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono y

A² representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, fenilo, bencilo o representa respectivamente alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono dado el caso sustituidos con ciano, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino o fenilo, o representa alquenilo o alquinoxio con 2 a 4 átomos de carbono respectivamente,

así como fenilo, benzoilo, benzoileténilo, cinamoilo, heterociclilo o fenilalquilo, fenilalquinoxio o heterociclicilalquilo, cada uno con 1 a 3 átomos de carbono en la fracción alquilo correspondiente, cada uno dado el caso sustituido una a tres veces en la fracción cíclica con

halógeno y/o alquilo o alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono,

X representa flúor o cloro,

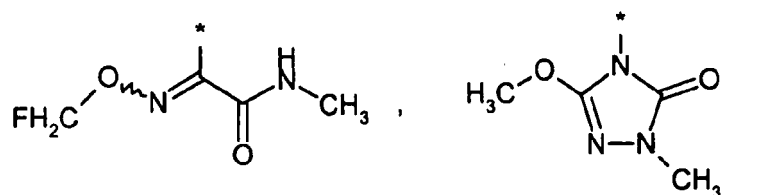
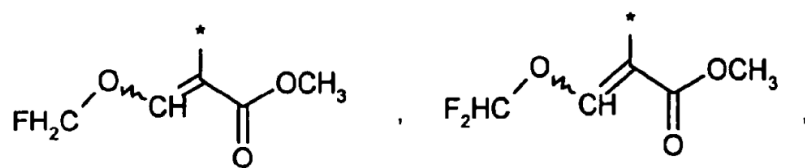
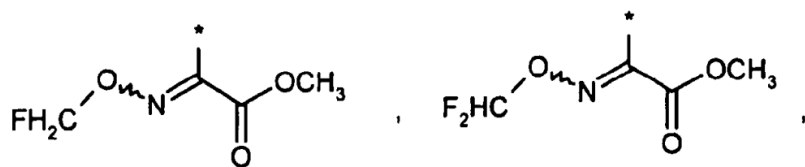
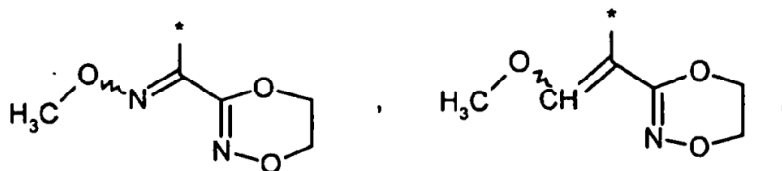
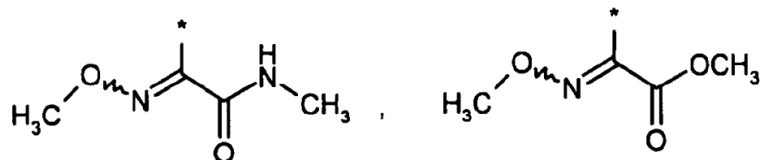
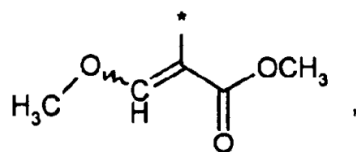
L¹, L², L³, L⁴ y L⁵ son iguales o diferentes y cada uno representa de manera independiente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, representan alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo o alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, cada uno dado el caso sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,

o

L¹, L², L³ y L⁴ son iguales o diferentes y cada uno representa de manera independiente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, representan alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo o alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, cada uno dado el caso sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno

y

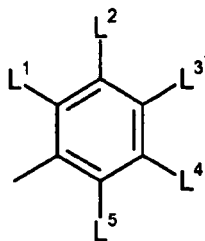
L⁵ representa uno de los grupos siguientes:



en donde * representa la posición de enlace al radical fenilo

y en donde los radicales

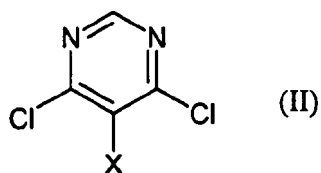
Ar^1 y



son diferentes,

5 **caracterizado porque** se hacen reaccionar

los derivados de 4,6-dicloropirimidina de la fórmula general (II),



en donde

X tiene el representado anteriormente indicado,

10 a) en primer lugar en un primer paso con compuestos de la fórmula general (III),

$\text{Ar}^1\text{-OH}$, (III)

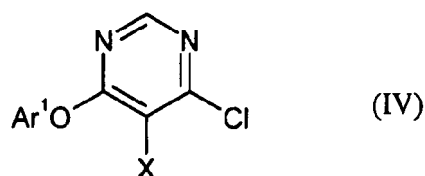
en donde

Ar^1 tiene el representado anteriormente indicado,

dado el caso en presencia de un diluyente y dado el caso en presencia un aceptor de ácido,

15

y los compuestos así obtenidos de la fórmula (IV),



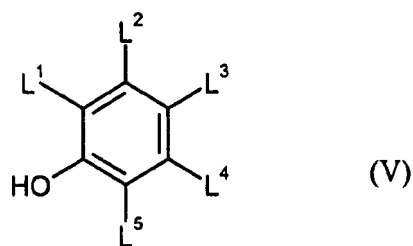
en donde

Ar^1 y X tienen los representados anteriormente indicados,

20

a continuación se hacen reaccionar en un segundo paso con compuestos de la fórmula general (V),

25



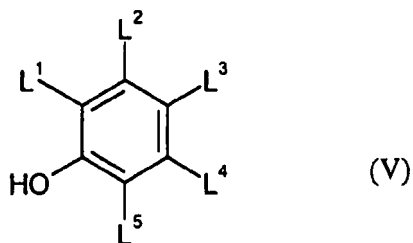
en donde

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 y L^5 tienen los representados anteriormente indicados,

dado el caso en presencia de un disolvente, en presencia de una base y añadiendo del
5 2 al 20 % en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO),

o bien

b) en primer lugar se hacen reaccionar en un primer paso con compuestos de la fórmula general (V),

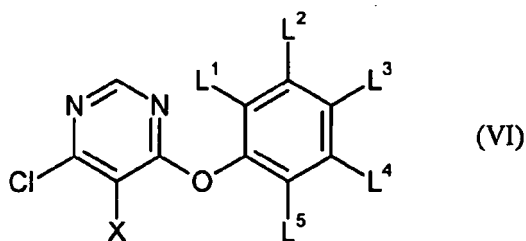


en donde

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 y L^5 tienen los representados anteriormente indicados,

dado el caso en presencia de un diluyente y dado el caso en presencia de un aceptor de ácido,

y los compuestos así obtenidos de la fórmula (VI),



en donde

X, L^1 , L^2 , L^3 , L^4 y L^5 tienen los representados anteriormente indicados,

a continuación se hacen reaccionar en un segundo paso con compuestos de la fórmula general (III)

Ar^1-OH , (III)

en donde

Ar¹ representa lo anteriormente indicado,

dado el caso en presencia de un disolvente, en presencia de una base y añadiendo del 2 al 20 % en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

5 **2.** Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se lleva a cabo en una sola operación sintética.

10 **3.** Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** por mol de los compuestos de la fórmula (III) se usan de 1 a 4 moles del derivado de la 4,6-dicloropirimidina de la fórmula (II).

15 **4.** Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** por mol de los compuestos de la fórmula (V) se usan de 1 a 4 moles del derivado de la 4,6-dicloropirimidina de la fórmula (II).

20 **5.** Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** por mol de los compuestos de la fórmula (IV) se usan de 0,8 a 4 moles de los compuestos de la fórmula (V).

25 **6.** Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** por mol de los compuestos de la fórmula (VI) se usan de 0,8 a 4 moles de los compuestos de la fórmula (III).

30 **7.** Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque**

Ar¹ representa tienilo, piridilo o furilo dado el caso sustituido con metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

35 o representa fenilo dado el caso sustituido con uno a cuatro sustituyentes, iguales o distintos, en donde los sustituyentes posibles preferentemente se eligen de la siguiente lista:

flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, formilo, carboxi, carbamoil, tiocarbamoil, metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo, 1-, 2-, 3-, neo-pentilo, 1-, 2-, 3-, 4-(2-metilbutilo), 1-, 2-, 3-hexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-(2-metilpentilo), 1-, 2-, 3-(3-metilpentilo), 2-etilbutilo, 35 1-, 3-, 4-(2,2-dimetilbutilo), 1-, 2-(2,3-dimetilbutilo), 3-oxobutilo, metoximetilo, dimetoximetilo,

metoxi, etoxi, n- o i-propoxi,

metiltio, etiltio, n- o i-propiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo,

vinilo, alilo, 2-metilalilo, propen-1-ilo, crotonilo, propargilo, viniloxi, aliloxi, 2-metilaliloxi, propen-1-iloxi, crotoniloxi, propargiloxi,

5 trifluorometilo, trifluoroetilo,

difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, trifluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,

dimetilamino, dietilamino,

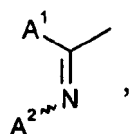
acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo,

10 dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dimetilaminocarboniloxi, dietilaminocarboniloxi, bencilaminocarbonilo, acrililo, propiolilo,

ciclopentilo, ciclohexilo,

propanodiilo, etilenoxi ambos de doble enlace, cada uno dado el caso sustituido una a cuatro veces de manera igual o diferente con flúor, cloro, oxo, metilo o trifluorometilo,

15 o un grupo



en donde

A¹ representa hidrógeno, metilo o hidroxilo y

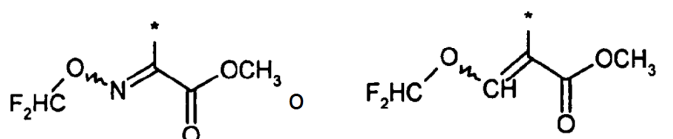
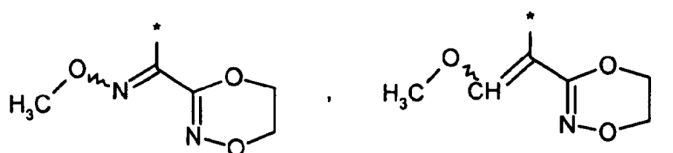
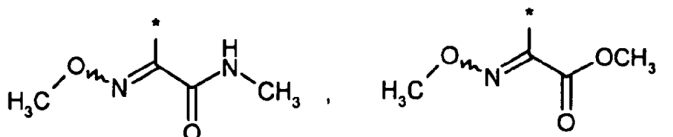
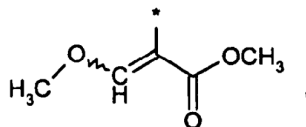
A² representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, fenilo o bencilo, así como

20 fenilo, benzoilo, benzoiletlenilo, cinamoilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, benciloxi, 5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-ilmetilo, triazolilmetilo, benzoxazol-2-ilmetilo, 1,3-dioxan-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, dioxol-2-ilo, oxadiazolilo dado el caso sustituidos en la fracción cíclica de una a tres veces con halógeno, y/o alquilo o alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono respectivamente.

25 X representa flúor,

L¹, L², L³ y L⁴ son iguales o distintos y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilo, 30 etilo, n- o i-propilo, n-, i-, s- o t-butilo, metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo y

L⁵ representa uno de los grupos siguientes:

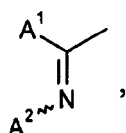


en donde * designa la posición de enlace al radical fenilo.

- 5 **8.** Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** Ar¹ representa tienilo, piridilo o furilo dado el caso sustituido con metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- o representa fenilo dado el caso sustituido con uno a cuatro sustituyentes, iguales o distintos, en donde los sustituyentes posibles preferentemente se eligen de la siguiente lista:
- 10 flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, formilo, carboxi, carbamoil, tiocarbamoil, metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo, 1-, 2-, 3-, neo-pentilo, 1-, 2-, 3-, 4-(2-metilbutilo), 1-, 2-, 3-hexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-(2-metilpentilo), 1-, 2-, 3-(3-metilpentilo), 2-etilbutilo, 1-, 3-, 4-(2,2-dimetilbutilo), 1-, 2-(2,3-dimetilbutilo), 3-oxobutilo, metoximetilo, dimetoximetilo,
- 15 metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, metiltio, etiltio, n- o i-propiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, vinilo, alilo, 2-metilalilo, propen-1-ilo, crotonilo, propargilo, viniloxi, aliloxi, 2-metilaliloxi, propen-1-iloxi, crotoniloxi, propargiloxi,

difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, trifluorometiltio,
 difluoroclorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo,
 dimetilamino, dietilamino.

propanodiilo, etilenoxi ambos de doble enlace, cada uno dado el caso sustituido una a cuatro veces de manera igual o diferente con flúor, cloro, oxo, metilo o trifluorometilo, o un grupo



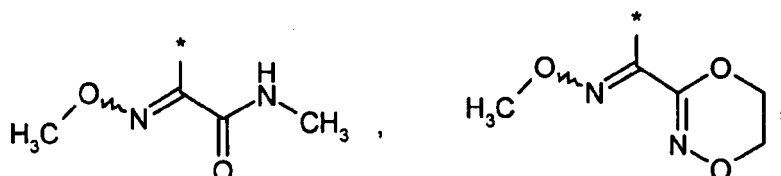
A¹ representa hidrógeno, metilo o hidroxi y

X representa flúor,

L^1, L^2, L^3 y L^4 representan hidrógeno

 y

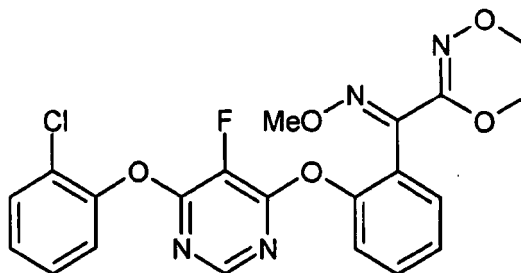
L^5 representa uno de los grupos siguientes:



en donde * designa la posición de enlace al radical fenilo.

9. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se

obtiene el compuesto de las fórmulas (I-3) como producto de reacción.



10. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** en el primer paso se usa como base carbonato de sodio o carbonato de potasio.

5

11. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** en el primer paso se usa como disolvente metil-isobutilcetona.

12. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** en el primer paso se trabaja con temperaturas de 40-80 °C.

10

13. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** en el segundo paso se usa como base carbonato de sodio o carbonato de potasio.

14. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** en el segundo paso se usa como disolvente metil-isobutilcetona.

15

15. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** en el segundo paso se trabaja con temperaturas de 50-80 °C.