



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 984**

51 Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02715717 .1**
96 Fecha de presentación : **10.01.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1357113**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2003**

54 Título: **Compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina, proceso para su preparación y su utilización como productos químicos agrícolas y hortícolas para controlar organismos nocivos.**

30 Prioridad: **11.01.2001 JP 2001-3825**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2009

73 Titular/es:
MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LIMITED
P.O. Box 60
Beer Shiva 84100, IL

72 Inventor/es: **Fujii, Katsutoshi y**
Shikita, Shoji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 322 984 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

Compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina, proceso para su preparación y su utilización como productos químicos agrícolas y hortícolas para controlar organismos nocivos.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina útil como producto químico en agricultura y horticultura para el control de organismos nocivos.

Antecedentes de la invención

El compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina de la presente invención es un nuevo compuesto y no se conoce que tenga efectos en agricultura y horticultura para el control de organismos nocivos. En EP 0.264.217 se describe una serie de derivados de 4-aminopirimidina con actividad similar. No obstante, los compuestos de la presente solicitud presentan un efecto fungicida superior.

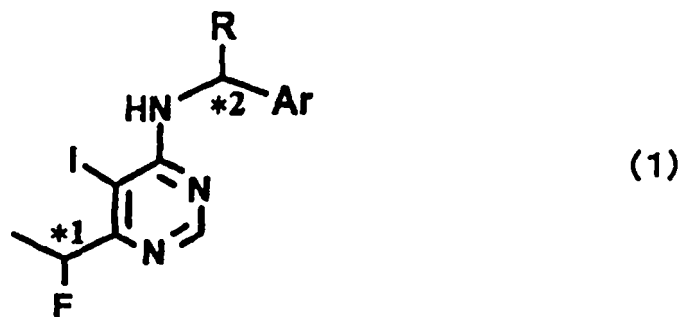
Uno de los objetos de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina, un proceso para la preparación del mismo y productos químicos agrícolas y hortícolas para controlar organismos nocivos que lo contienen como ingrediente activo.

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han realizado un estudio para resolver los problemas mencionados y como resultado de ello han observado que los nuevos compuestos de 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina tienen efectos acaricidas, nematocidas y fungicidas notables para su uso en agricultura y horticultura, en virtud de lo cual han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención consiste en lo siguiente.

El primer modo de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina representado por la siguiente fórmula (1):



en la que Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo indanilo, o un grupo 1,4-benzodioxan-6-ilo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo fenoxi; R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; *1 representa un átomo de carbono asimétrico; *2 representa un átomo de carbono asimétrico en el que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El segundo modo de realización de la presente invención se refiere a un proceso para preparar el compuesto de 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina representado por la fórmula (1) antes mencionado, que comprende la reacción de 4-cloro-6-(1-fluoroetil)-5-yodopirimidina representada por la siguiente fórmula (2):



en la que *1 tiene el mismo significado que se ha dado antes, con una amina representada por la siguiente fórmula (3):



en la que Ar, R y *2 tienen los mismos significados que se han definido antes.

El tercer modo de realización de la presente invención se refiere a un agente fungicida para su uso en agricultura y en horticultura que contiene el compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina representado por la fórmula (1) anterior como ingrediente activo.

Mejor modo de realización de la invención

A continuación, se explicará con detalle la presente invención.

Los sustituyentes correspondientes que se muestran en los respectivos compuestos antes representados tienen el significado que se indica a continuación.

Ar es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo indanilo o un grupo 1,4-benzodioxan-6-ilo, que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo fenoxi.

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

*1 es un átomo de carbono asimétrico.

*2 es un átomo de carbono asimétrico en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como átomo de halógeno que es un sustituyente para Ar, se pueden mencionar por ejemplo un átomo de cloro, un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de flúor, etc., preferiblemente un átomo de cloro y un átomo de flúor.

Como grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que es un sustituyente para Ar, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado, preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo y un grupo t-butilo.

Como grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que es un sustituyente para Ar, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, etc., preferiblemente un grupo trifluorometilo.

Como grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que es un sustituyente para Ar, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo alcoxi lineal o ramificado, preferiblemente un grupo metoxi y un grupo etoxi.

Como grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un sustituyente para Ar, se pueden mencionar por ejemplo un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2-trifluoroetoxi, etc., preferiblemente un grupo difluorometoxi y un grupo trifluorometoxi.

Como grupo fenoxi que es un sustituyente para Ar, se pueden mencionar por ejemplo un grupo fenoxi, que puede estar sustituido por los mencionados átomo de halógeno, el grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo fenoxi sin sustituir.

El número de estos sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Como grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono de R, se pueden mencionar por ejemplo un grupo alquilo lineal o ramificado, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo y un grupo i-butilo.

El compuesto (1) de la presente invención tiene un grupo amino de manera que queda incluida dentro de la presente invención una sal de adición de ácido derivado del mismo.

ES 2 322 984 T3

Como ácido que forma la sal de adición de ácido, se pueden mencionar, por ejemplo, un ácido inorgánico como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; un ácido carboxílico, como ácido fórmico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido aconítico, etc.; un ácido sulfónico como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc., sacarina, etc.

Asimismo, el compuesto (1) de la presente invención contiene un átomo de carbono asimétrico representado por *1 y *2, de manera que los isómeros ópticos, isómeros racémicos, diastereómeros o mezclas de ellos correspondientes que se derivan de ellos quedan incluidos en la presente invención.

Entre los compuestos (1) de la presente invención, entre los compuestos que se prefieren en particular se pueden incluir los siguientes:

(1) Un compuesto en el que R es un átomo de hidrógeno, y Ar es un grupo fenilo sustituido por un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Como por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 5, 6, etc. que se muestran en la tabla 1 que aparece más adelante.

(2) Un compuesto en el que R es un átomo de hidrógeno y Ar es un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Como por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 1, 2, 11, etc. que aparecen en la tabla 1 que aparece más adelante.

(3) Un compuesto en el que R es un átomo de hidrógeno, y Ar es un grupo fenilo sustituido con un grupo fenoxi. Por ejemplo, se puede mencionar el compuesto 12, etc., que se presenta en la tabla 1, que aparece más adelante.

(4) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Ar es un grupo fenilo sin sustituir. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 13 y 18, etc. que se presentan en la tabla 1 que aparece más adelante.

(5) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Ar es un grupo fenilo sustituido por un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un átomo de halógeno. Por ejemplo, se puede mencionar el compuesto 22, etc. que se presenta en la tabla 1 más adelante.

(6) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Ar es un grupo fenilo sustituido por un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 20, 21, 23, etc. que se presentan en la tabla 1 más adelante.

(7) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Ar es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 24, 25, etc. que se muestran en la tabla 1 que se presenta más adelante.

(8) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Ar es un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 27, 28, etc. que se presentan en la tabla 1 más adelante.

(9) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Ar es un grupo indanilo sin sustituir.

Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 36, 37, etc. que se presentan en la tabla 1 más adelante.

(10) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Ar es un grupo 1,4-benzodioxan-6-ilo sin sustituir. Por ejemplo, se puede mencionar el compuesto 39, que se presenta en la tabla 1 más adelante.

(11) Un compuesto en el que R es un átomo de hidrógeno, y Ar es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos 3, 7, 8, etc. que se muestran en la tabla 1 que se presenta más adelante.

(12) Un compuesto en el que R es un átomo de hidrógeno, y Ar es un grupo fenilo sustituido por un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se puede mencionar el compuesto 4, etc. que se presenta en la tabla 1 más adelante.

(13) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Ar es un grupo naftilo sin sustituir. Por ejemplo, se puede mencionar el compuesto 29, etc. que se presenta en la tabla 1 más adelante.

(14) Un compuesto en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Ar es un grupo tienilo sin sustituir. Por ejemplo, se puede mencionar el compuesto 33, etc. que se presenta en la tabla 1 más adelante.

A continuación, se describe en detalle un método de síntesis del compuesto (1) mencionado con arreglo a la presente invención.

Método de síntesis

El compuesto (1) se sintetiza haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3) en un disolvente, en presencia de una base.

El tipo de disolvente no está limitado en particular, siempre y cuando no participe directamente en esta reacción y se pueden mencionar entre sus ejemplos un hidrocarburo clorado o no clorado aromático, alifático o alicíclico como benceno, tolueno, xileno, metil naftaleno, éter de petróleo, ligroína, hexano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo, dicloroetano, tricloroetileno, etc.; un éter como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, etc; un nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo, etc.; una cetona como acetona, metil etil cetona etc.; un disolvente polar aprótico como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, N,N-dimetilimidazolidinona, N-metil pirrolidona, etc.; y una mezcla de los disolventes que se han mencionado.

La cantidad de disolvente que se utilice es preferiblemente la adecuada para que el contenido de compuesto (2) sea de 5 a 80% en peso; más preferiblemente de 10 a 70% en peso.

El tipo de base no está limitado de manera específica, pudiéndose mencionar bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre sus ejemplos se pueden citar por ejemplo aminas terciarias como trietilamina, una base orgánica como DBU, una base inorgánica como hidruro, hidróxido, carbonato, hidrogen carbonato de un metal alcalino o un metal alcalino térreo y preferiblemente una base orgánica como trietilamina.

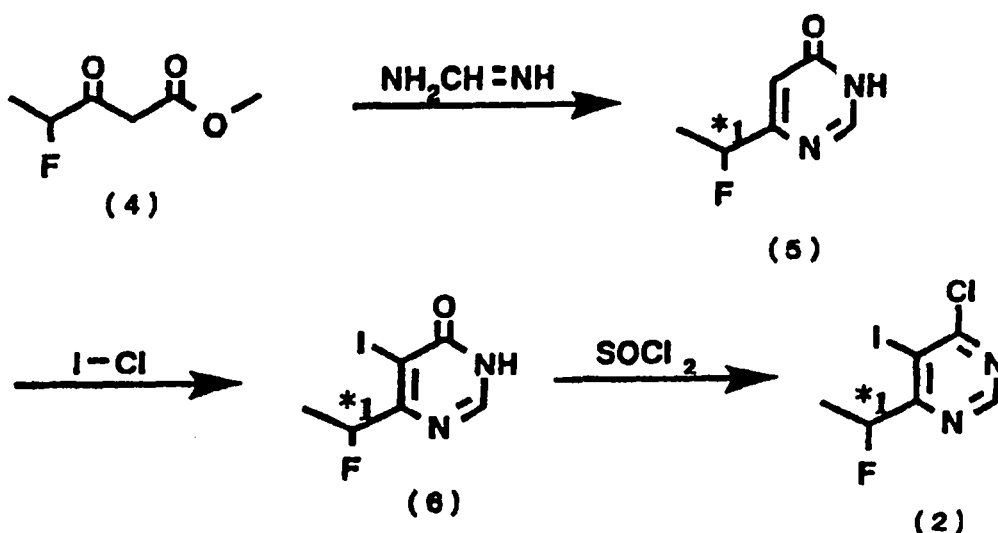
La cantidad de base utilizada está comprendida preferiblemente entre 1 y 5 veces más en moles, más preferiblemente entre 1,2 y 2,0 veces más en moles que la cantidad del compuesto (2).

La temperatura de reacción no está limitada de manera específica, y está preferiblemente comprendida dentro del intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición o menos del disolvente utilizado, siendo particularmente preferible entre 60 y 110°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de los intervalos de concentración y de temperatura mencionados, estando comprendido por lo general entre 0,5 y 8 horas.

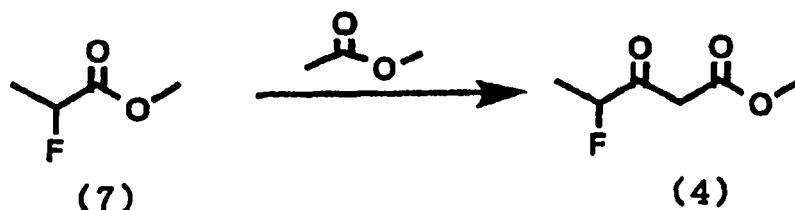
La cantidad de compuesto de partida que se utilice está comprendida preferiblemente entre 1,0 y 5 veces más en moles del compuesto (3) en función de la cantidad del compuesto (2), y más preferiblemente entre 1 y 1,1 veces más en moles.

El compuesto (2) que se utiliza en la presente invención puede prepararse a través del método que se muestra en el siguiente esquema con arreglo a la descripción de la solicitud de patente japonesa N° 2000-384776.

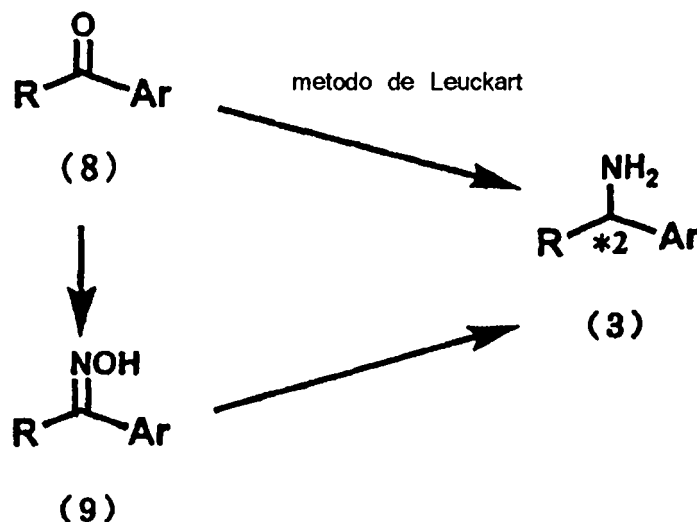


en el que *1 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El compuesto (4) se puede preparar por ejemplo a través del método descrito en la solicitud de patente provisional japonesa N° 171834/1999.



El compuesto (3) puede ser un producto disponible en el comercio o se puede preparar a través del método que se muestra en el siguiente esquema:



en el que Ar, R y *2 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Se puede someter el compuesto (1) deseado, preparado tal como se ha mencionado anteriormente, a un post-tratamiento habitual, como extracción, concentración, filtración, etc. una vez completada la reacción y, si es necesario, se puede someter a purificación a través de métodos conocidos como recrystalización, diversos tipos de cromatografías, etc.,

Efectos de control

Dentro de los organismos nocivos para agricultura y horticultura en los que se puede observar un efecto de control con el compuesto (1) de la presente invención se pueden mencionar insectos nocivos para agricultura y horticultura como [v.g., *Hemípteros* (sogata o cigarrilla del arroz, langosta de la hoja, afidos, moscas blancas, etc.), *Lepidópteros* (perforador de la vid de la calabaza, polilla de dorso de diamante, polillas de las hojas, polillas Pyralid, palomilla de la manzana, mariposas de la col), *Coleópteros* (escarabajos de la oscuridad, escarabajo de la hoja, escarabajo picudo de la alfalfa, escarabajos, etc.), *Acáridos* (ácaro rojo, arañita bimaclada, etc. de la familia *Tetranychidae*, ácaro del tostado de la familia *Eriophyidae*, etc.) nematodos (v.g., nematodos agalladores, nematodos quiste, nematodos que dañan la raíz, nematodos de punta blanca, nematodos de la madera del pino), ácaros de los bulbos en la tierra, insectos nocivos higiénicamente (v.g., moscas, mosquitos, cucarachas, etc.), insectos nocivos de grano almacenado (v.g., gorgojo castaño de la harina, gorgojo del frijol, etc.), insectos de la madera (v.g., termitas como la termita subterránea de Formosa, *Reticulitermes speratus* y *Cryptotermes domesticus*; carcoma de polvo, gorgojo del pan o de las drogas, polilla de carpintero, escarabajo de cuernos largos, escarabajo de la corteza, etc) y también enfermedades en agricultura y horticultura (v.g., *monilia furcicola*, roya del trigo, tizón polvoriento de la cebada, mildiu veloso del pepino, piricularia oryza del arroz), mildiu del tomate, etc.)

Producto químico para el control de organismos nocivos

El producto químico para agricultura y horticultura para el control de organismos nocivos de la presente invención tiene un efecto insecticida, acaricida y nematocida particularmente notable y contiene una o más clases de compuesto (1) como ingrediente activo.

ES 2 322 984 T3

El compuesto (1) puede ir en solitario, si bien es preferible por lo general el uso del mismo incluyendo en la formulación un vehículo, agente tensioactivo, dispersante, auxiliar, etc. (por ejemplo, se prepara como una composición, como pueda ser un polvo, un concentrado que se puede emulsionar, un granulado fino, un granulado, un polvo humectable, una suspensión oleosa, un aerosol etc.) con arreglo a un método conocido convencionalmente.

Como vehículo, se puede mencionar por ejemplo, un vehículo sólido como talco, bentonita, arcilla, caolín, tierra de diatomeas, carbón blanco, vermiculita, hidróxido de calcio, arena silícea, sulfato de amonio, urea, etc., un vehículo líquido como hidrocarburo (querosina, aceite mineral, etc.), hidrocarburo aromático, (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburo clorado (cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), éteres (dioxano, tetrahidrofurano, etc.), cetonas (acetona, ciclohexanona, isoforona, etc.), ésteres (acetato de etilo, acetato de etilen glicol, maleato de dibutilo, etc.), alcoholes (metanol, n-hexanol, etilen glicol, etc.), un disolvente aprótico polar (dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, etc.), agua, etc.; un vehículo gaseoso como aire, nitrógeno, gas dióxido de carbono, fleone, etc. (en este caso, se pueden realizar la extensión de la mezcla) y similares.

Entre los agentes tensioactivos y dispersantes que se pueden utilizar para mejorar la unión del producto químico de la presente invención y la absorción del mismo en animales y plantas, y mejorar además características como la dispersión, la capacidad de emulsión y extensión del producto químico, se pueden mencionar por ejemplo sulfatos de alcohol, sulfonato de alquilo, lignosulfonato y éter de polioxietilen glicol. Como agente tensioactivo, se pueden utilizar productos disponibles en el comercio, como por ejemplo polvo Neopelex (marca comercial, producido por Kao K.K.), Demol (marca comercial, producido por Kao K.K.), Toxanone (marca comercial, producido por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y similares. Por otra parte, se pueden utilizar además, para mejorar las propiedades de la formulación, por ejemplo carboxi metil celulosa, polietilen glicol y goma arábica, como auxiliar.

En la preparación del producto químico de la presente invención, se pueden utilizar el vehículo, agente tensioactivo, dispersante y auxiliar que se han mencionado en solitario o en una combinación adecuada, respectivamente, dependiendo del propósito que corresponda.

Cuando el compuesto (1) de la presente invención se presenta en formulaciones, la concentración del ingrediente activo está comprendida generalmente entre 1 y 50% en peso en un concentrado emulsionable, generalmente, entre 0,3 y 25% en peso en un polvo pulverizable, generalmente entre 1 y 90% en peso en un polvo humectable, generalmente entre 0,5 y 5% en peso en un granulado, generalmente entre 0,5 y 5% en peso en una suspensión oleosa, y generalmente entre 0,1 y 5% en peso en un aerosol.

Estas formulaciones pueden proporcionarse para diversos usos diluyéndolas a una concentración adecuada y pulverizándolas sobre los tallos y las hojas de las plantas, el suelo y la superficie del arrozal, o aplicándolas directamente encima, dependiendo del propósito.

Ejemplos

A continuación, se explicará la presente invención de manera específica haciendo referencia ejemplos de referencia y ejemplos. Con este propósito, no se limitará con ellos el marco de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1 (método de síntesis del compuesto (5))

Síntesis de 6-(1-fluoroetil)-4-pirimidona

Se disolvió en metanol (1000 ml) 4-fluoro-3-oxopentanoato de metilo (93,3 g) y se añadieron sucesivamente una solución al 28% de metilato sódico/metanol (365 g) y acetato de formamidina (98,4 g) a la solución. Se sometió a reflujo la mezcla resultante a 40°C durante 12 horas.

Una vez completada la reacción, se enfrió la mezcla a 10°C o menos, y se añadieron una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (95,1 g) y agua (85 g) a la mezcla anterior. A continuación, se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos, se eliminaron los materiales insolubles por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recrystalizó el residuo resultante en isopropanol para obtener 58 g del compuesto deseado como un cristal incoloro.

p.f. 170,0 a 171,5°C.

Ejemplo de referencia 2 (Método de síntesis del compuesto (6))

Síntesis de 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-pirimidona

Se añadió a una solución de ácido acético (150 ml) de 6-(1-fluoroetil)-4-pirimidona (56,8 g) gota a gota, a temperatura ambiente y con agitación una solución de ácido acético de monoclóruo de yodo preparada por adición de yodo (50,8 g) a ácido acético (500 ml) y soplando cloro (15 g) a temperatura ambiente y con agitación. Se agitó la mezcla resultante durante 6 horas.

ES 2 322 984 T3

Una vez completada la reacción, se eliminó el ácido acético a presión reducida, se añadió agua (300 ml) al residuo para disolver el material y se ajustó el pH de la mezcla a 5 con hidróxido sódico 2N y una solución acuosa saturada de hidrogen carbonato sódico. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener 85 g del producto deseado como un cristal ocre pálido.

Por otra parte, se purificó el cristal por recrystalización en acetato de etilo-hexano para obtener 76,0 g del producto deseado como un cristal de tipo aguja incoloro.

p.f. 195 a 196°C.

Ejemplo de referencia 3 (Método de síntesis del compuesto (2))

Síntesis de 4-cloro-6-(1-fluoroetil)-5-yodopirimidina

Se añadió a acetato de etilo (180 ml) 6-(1-fluoro-etil)-5-yodo-4-pirimidona (53,6 g), N,N-dimetilformamida (1,5 g) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a 70°C al mismo tiempo que se calentaba. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (28,6 g) a la mezcla y se agitó durante 3 horas para completar la reacción.

Después de enfriar la mezcla de reacción, se vertió la mezcla en agua enfriada con hielo y se ajustó el pH de la mezcla a 4 con hidróxido sódico 2N. Se recogió la capa de acetato de etilo por separación, se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, a presión reducida, se eliminó el disolvente por destilación, y se purificó el residuo obtenido por destilación a presión reducida para obtener 54,6 g del compuesto deseado como un líquido amarillento pálido.

p.e. 116 a 118°C/4 mmHg.

Ejemplo 1

Método de síntesis del compuesto (1)

(1) Síntesis de 4-(4-t-butilbencilamino)-6-(1-fluoro-etil)-5-yodopirimidina (compuesto 1)

Se disolvieron en 20 ml de tolueno 4-t-butil bencilamina (0,8 g) y trietilamina (0,6 g) y 4-cloro-6-(1-fluoroetil)-5-yodopirimidina (1,5 g) a la solución y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 80°C durante 3 horas.

Una vez completada la reacción, se separó el hidrocloreuro de trietilamina por filtración, se separó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gel Wako C-200, eluyente; n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 1,5 g del producto objetivo como un cristal de forma de placa pequeño e incoloro.

p.f. 114 a 115°C.

¹H-RMN (CDCl₃), δ ppm)

1,32 (9H, s), 1,61 a 1,71 (3H, d-d), 4,68 a 4,70 (2H, d), 3,74 a 3,81 (2H, q), 5,70 a 5,92 (1H, d-q), 5,76 (1H, b), 7,26 a 7,41 (4H, m), 8,50 (1H, s).

(2) Síntesis de 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-(α-metil-bencilamino)pirimidina (compuesto 13)

Se disolvieron, en 40 ml de tolueno, α-metilbencil-amina (1,2 g) y trietilamina (1,2 g) y se añadió 4-cloro-6-(1-fluoroetil)-5-yodopirimidina (2,9 g) a la solución y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 80°C durante 3 horas.

Una vez completada la reacción, se separó el hidrocloreuro de trietilamina por filtración, se separó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gel Wako C-200, eluyente; n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 2,9 g del producto deseado como un líquido viscoso naranja pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm)

1,57 a 1,69 (6H, m), 4,68 a 4,70 (2H, d), 5,24 a 5,92 (1H, d-q), 5,83 (1H, b), 7,24 a 7,37 (5H, m), 8,43 (1H, s).

(3) Síntesis de otro compuesto (1) en la tabla 1

Siguiendo los métodos que se han descrito en los puntos (1) y (2) anteriores, se sintetizaron otros compuestos (1) indicados en la tabla 1.

Los compuestos (1) sintetizados tal como se ha mencionado, así como sus propiedades físicas, se muestran en la tabla 1.

*1 se refiere a todas las muestras racémicas (R,S).

TABLA 1

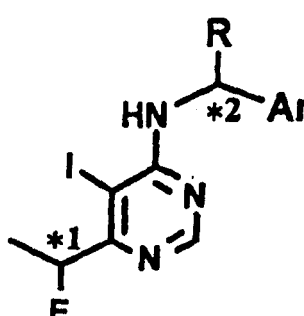
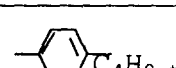
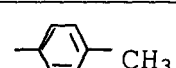
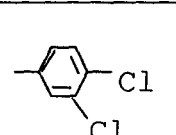
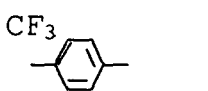
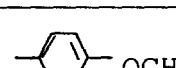
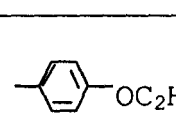
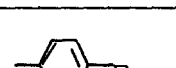
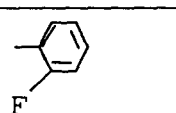
 (1)				
Compuesto	Ar	R	*2	Propiedad física
1		H	R,S	p.f 114~115°C
2		H	R,S	p.f 80~81°C
3		H	R,S	p.f 105~106°C
4		H	R,S	p.f 112~113°C
5		H	R,S	n _p ^{21,9} 1,6089
6		H	R,S	p.f 62~63°C
7		H	R,S	p.f 72~73°C
8		H	R,S	p.f 69~71°C

TABLA 1 (continuación)

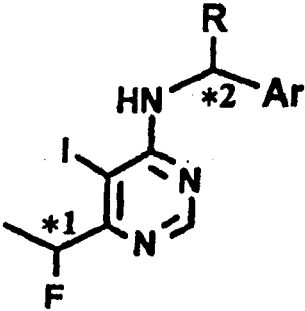
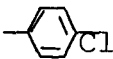
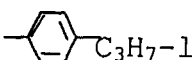
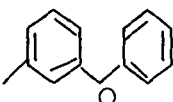
 (1)				
9		H	<i>R, S</i>	
10		H	<i>R, S</i>	
11		H	<i>R, S</i>	p.f 62~63°
12		H	<i>R, S</i>	$n_p^{18,8}$ 1,6145
13		CH ₃	<i>R, S</i>	$n_p^{22,9}$ 1,6053
14		CH ₃	<i>S</i>	$n_p^{22,3}$ 1,6061
15		CH ₃	<i>R</i>	$n_p^{23,2}$ 1,6065
16		C ₂ H ₅	<i>R, S</i>	$n_p^{23,1}$ 1,5993
17		C ₄ H ₉ -n	<i>R, S</i>	$n_p^{18,9}$ 1,5827

TABLA 1 (continuación)

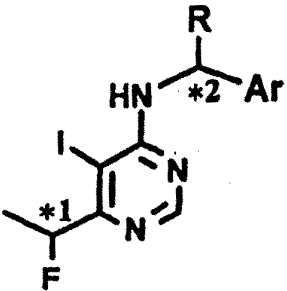
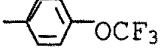
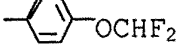
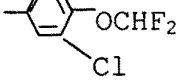
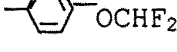
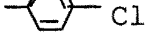
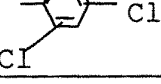
			(1)	
18		C ₄ H ₉ -i	<i>R, S</i>	n _p ^{23,7} 1,5831
19		CH ₃	<i>R, S</i>	
20		C ₂ H ₅	<i>R, S</i>	n _p ^{25,5} 1,5645
21		C ₂ H ₅	<i>R, S</i>	no se puede medir
22		CH ₃	<i>R, S</i>	n _p ^{23,4} 1,5755
23		CH ₃	<i>R, S</i>	n _p ^{22,5} 1,5675
24		C ₂ H ₅	<i>R, S</i>	n _p ^{23,1} 1,6002
25		CH ₃	<i>R, S</i>	n _p ^{23,7} 1,6006

TABLA 1 (continuación)

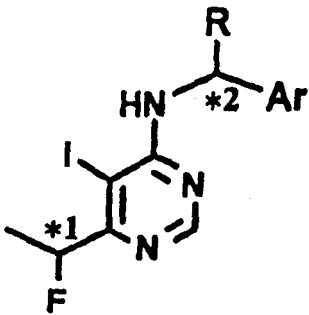
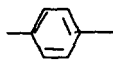
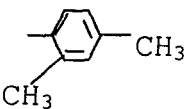
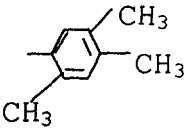
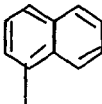
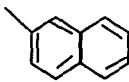
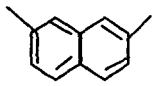
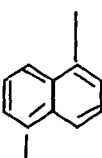
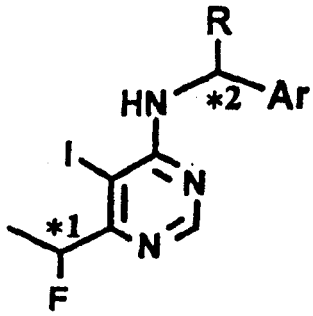
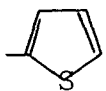
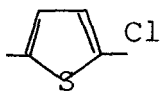
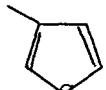
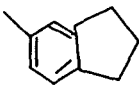
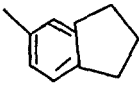
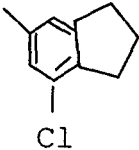
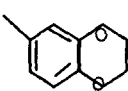
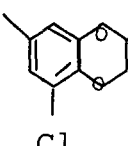
			(1)	
26		CH ₃	<i>R, S</i>	$n_p^{23,6}$ 1,5936
27		CH ₃	<i>R, S</i>	$n_p^{23,7}$ 1,5842
28		CH ₃	<i>R, S</i>	$n_p^{23,5}$ 1,5837
29		CH ₃	<i>R, S</i>	p.f. 110~112°C
30		CH ₃	<i>R, S</i>	
31		C ₂ H ₅	<i>R, S</i>	
32		CH ₃	<i>R, S</i>	

TABLA 1 (continuación)

			(1)	
33		CH ₃	R, S	n _p ^{23,3} 1,6105
34		CH ₃	R, S	
35		CH ₃	R, S	
36		CH ₃	R, S	n _p ^{19,5} 1,5923
37		C ₂ H ₅	R, S	n _p ^{19,3} 1,5856
38		CH ₃	R, S	
39		CH ₃	R, S	n _p ^{19,1} 1,5835
40		CH ₃	R, S	

ES 2 322 984 T3

Ejemplo 2

Preparación de formulaciones

(1) Preparación de granulado

Se mezclaron uniformemente cinco partes en peso del compuesto (1) con 35 partes en peso de bentonita, 57 partes en peso de talco, 1 parte en peso de polvo Neopelex (marca comercial, producido por Kao K.K.) y 2 partes en peso de lignosulfonato sódico; a continuación, se amasó la mezcla con adición de una pequeña cantidad de agua, seguido del granulado y el secado, para obtener un granulado.

(2) Preparación de un polvo humectable

Se mezclaron 10 partes en peso del compuesto (1) con 70 partes en peso de caolín, 18 partes en peso de carbono blanco, 1,5 partes en peso de polvo Neopelex (marca comercial, producido por Kao K.K.) y 0,5 partes en peso de Demol (marca comercial, producido por Kao K.K.), a continuación, se pulverizó la mezcla para obtener un polvo humectable.

(3) Preparación de concentrado emulsionable

Se mezclaron uniformemente 20 partes en peso del compuesto (1) con 70 partes en peso de xileno por adición de 10 partes en peso de Toxanona (marca comercial, producido por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y se mezcló uniformemente para obtener un concentrado emulsionable.

(4) Preparación de polvo pulverizable

Se mezclaron uniformemente 5 partes en peso del compuesto (1) con 50 partes en peso de talco y 45 partes en peso de caolín para obtener un polvo pulverizable.

Ejemplo 3

Pruebas de los efectos

(1) Prueba del efecto sobre oruga verde (gusano de la calabaza común)

Se diluyeron los polvos humectables correspondientes de los compuestos (1) que se muestran en la tabla 1 preparados en el ejemplo 2 hasta 1000 ppm con agua que contenía agente tensioactivo (0,01%) y se sumergieron en cada una de las soluciones químicas correspondientes, hojas de calabaza (5 x 5 cm) durante 30 segundos, se colocó cada una de las hojas en cada uno de los vasos de plástico correspondientes y se secaron al aire.

A continuación, se colocaron 10 orugas verdes (larvas de tercer instar) en cada uno de los vasos correspondientes, que se sellaron con tapas y se dejaron en reposo en una cámara con termostato a 25°C. Al cabo de 2 días, se determinó el índice insecticida según el recuento de insectos vivos y muertos en los vasos correspondientes.

Como resultado de ello, se demostró que los compuestos 1 a 8, 11 a 18, 20 a 29, 33, 36, 37, 39 presentaban un efecto insecticida de 80% o más.

(2) Prueba del efecto sobre áfido de melocotón verde

Se diluyeron los polvos humectables correspondientes de los compuestos (1) que se muestran en la tabla 1 preparados según el ejemplo 2 hasta 100 ppm con agua que contenía un agente tensioactivo (0,01%) y se sumergieron en cada una de las soluciones químicas correspondientes, hojas de calabaza (5 x 5 cm) durante 30 segundos; se colocó cada una de las hojas en el vaso correspondiente y se secaron al aire.

A continuación, se colocaron 10 áfidos del melocotón verde (adultos macho ápteros) en cada uno de los vasos correspondientes, que se sellaron con tapas y se dejaron en reposo en una cámara con termostato a 25°C. Al cabo de 3 días, se determinó el índice insecticida según el recuento de larvas y adultos hembra ápteros vivos y muertas en cada uno de los vasos correspondientes.

Como resultado, se demostró que los compuestos 6, 11 a 14, 16, 22 a 25, 27, 28, 37 y 39 tenían un efecto insecticida de 80% o más.

(3) *Prueba antibacteriana*

Se desplazaron las soluciones de acetona de los compuestos (1) que se muestran en la tabla 1 en un medio PDA (agar de dextrosa de patata) con una concentración final de 40 ppm para preparar un medio de cultivo en placa.

Se cortó cada una de las colonias correspondientes de *monilia furcicola* y *pyricularia oryzae* desarrolladas previamente en medio de cultivo en placa PDA en un cuadrado de 1 mm con un escalpelo y se inoculó medio de cultivo de placa que contenía productos químicos.

Se cultivaron a 25°C en un lugar oscuro durante 3 días y se comparó el diámetro de la colonia con los que se habían desarrollado en el área en el que no se añadió producto químico, y se calculó la relación de crecimiento de colonia-inhibición (%) según la siguiente ecuación.

$$\text{Relación de inhibición de crecimiento de colonia (\%)} = 1 - \frac{\text{Diámetro (mm) de crecimiento de colonia en el área tratada con producto químico}}{\text{Diámetro (mm) de crecimiento de colonia en el área no tratada con producto químico}} \times 100$$

Se llevó a cabo la valoración de los efectos con 6 rangos comprendidos entre 5 y 0 en los que se valoró 5 la relación de crecimiento de colonia-inhibición de 95% a 100%, 85 a 95% se valoró 4, 85% a 70% se valoró 3, 45 a 70% se valoró 2, de 10 a 45% se valoró 1, y de 10 a 0% se valoró 0.

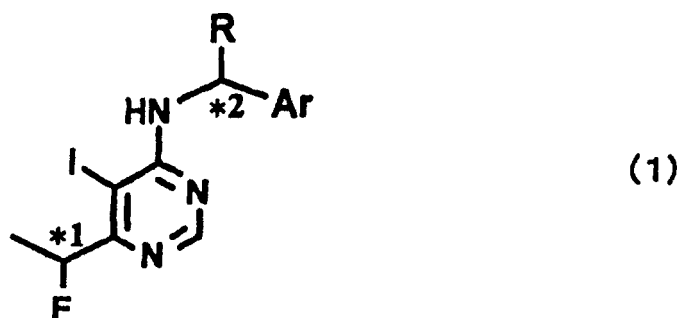
Como resultado, los compuestos 2 a 8, 11 a 18, 20 a 29, 33, 36, 37 y 39 presentaron efectos de valoración 4 o más contra *monilla furcicola*, y los compuestos 1 a 8, 11 a 18, 20 a 29, 33, 37 y 39 presentaron efectos de valoración 4 o más contra *pyricularia oryzae*.

Aplicación industrial

El nuevo compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina de la presente invención tiene efectos de control de organismos nocivos excelentes para su uso en agricultura y horticultura.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminopirimidina representado por la siguiente fórmula (1):



en la que Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo indanilo, o un grupo 1,4-benzodioxan-6-ilo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenoxi; R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; *1 representa un átomo de carbono asimétrico; *2 representa un átomo de carbono asimétrico en el que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

2. El compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminoprimidina según la reivindicación 1, en el que Ar en la fórmula (1) representada es un grupo fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenoxi o un grupo fenilo sin sustituir.

3. El compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminoprimidina según la reivindicación 1 ó 2, en el que el sustituyente Ar se selecciona del grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo t-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo fenoxi sin sustituir.

4. El compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminoprimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo o un grupo i-butilo.

5. Un proceso para preparar el compuesto 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminoprimidina representado por la fórmula (1) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de 4-cloro-6-(1-fluoroetil)-5-yodoprimidina representado por la siguiente fórmula (2):



en la que *1 tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1, con una amina representada por la siguiente fórmula (3):



en la que Ar, R y *2 tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1.

6. Un agente fungicida para su uso en agricultura y horticultura que contiene 6-(1-fluoroetil)-5-yodo-4-aminoprimidina representado por la fórmula (1) según la reivindicación 1 como ingrediente efectivo.