



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 348**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02801320 .9**

86 Fecha de presentación : **09.10.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1440064**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (pirimidin-2-il)-metilcetonas.**

30 Prioridad: **17.10.2001 EP 01124728**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Lonza Ltd.**
Münchensteinerstrasse 38
4052 Basel, CH
IHARA CHEMICAL INDUSTRY Co., Ltd.

72 Inventor/es: **Griffiths, Gareth, J. y**
Hiyoshi, Hidetaka

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

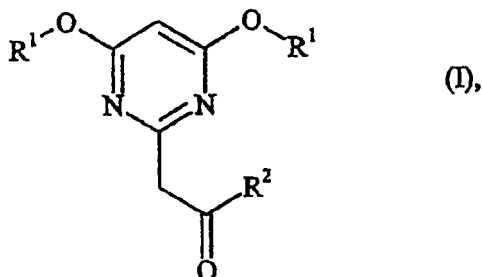
ES 2 305 348 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (pirimidin-2-il)-metilcetonas.

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de (pirimidin-2-il)-metilcetonas de fórmula general



en la que R^1 es en cada caso un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo alilo o un grupo arilalquilo C_{1-4} , y R^2 es un grupo alquilo C_{1-10} ó un grupo arilo. Los grupos alquilo C_{1-10} se entienden aquí y a continuación con el significado de grupos alquilos de estructura primaria, secundaria y terciaria lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, así, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo.

Los cicloalquilos C_{3-8} se entiende que significan, en particular, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

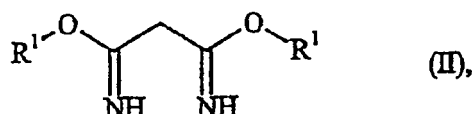
Los grupos arilalquilo C_{1-4} son grupos compuestos por un grupo arilo y un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos arilo se entiende que significan, en particular, grupos fenilo o naftilo. Los grupos arilo también se pueden sustituir por uno o más grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} ó átomos de halógeno. Ejemplos de grupos arilalquilo C_{1-4} son, en particular, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

Los compuestos de fórmula 1, en particular 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)propan-2-ona ($R^1 = R^2 = \text{Me}$) son intermedios potenciales en la síntesis de ingredientes agroquímicos activos.

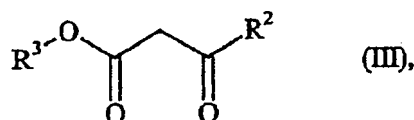
La síntesis de estos compuestos no se ha descrito hasta ahora en la técnica anterior.

Fue un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de preparación que fuera sencillo y apropiado para escala industrial.

Según la invención, el objeto se logra mediante el procedimiento de la reivindicación 1. Se ha encontrado que los malondiimidatos, los cuales son fáciles de conseguir a partir del malodinitrilo y los correspondientes alcoholes (DE-A-24 26 913, EP-A-0 024 200), de fórmula general



en la que R^1 tiene el significado dado anteriormente, reaccionan con β -acetoésteres de fórmula general



en la que R^2 tiene el significado dado anteriormente, y R^3 es un grupo alquilo C_{1-10} , directamente y con un buen rendimiento para dar los compuestos deseados (I).

La reacción se lleva a cabo de forma ventajosa de tal modo que el agua formada durante la reacción se separa de la mezcla de reacción. Esto se puede conseguir, por ejemplo, añadiendo un agente deshidratante o mediante destilación azeotrópica con un agente adicional adecuado.

Los malondiimidatos (II) se pueden utilizar bien sin diluyente (como base libre) o por otra parte se pueden formar *in situ* a partir de una sal correspondiente y una base. Se utilizan preferiblemente sin diluyente. Por esto, se pueden

ES 2 305 348 T3

extraer por ejemplo, con un disolvente de baja polaridad, tal como diclorometano o dietileter, a partir de una solución neutralizada de una de sus sales y aislar por evaporación del disolvente (EP-A-0 024 200).

Las sales de los malondiimidatos (II) usadas son preferiblemente los dihidrocloruros.

El procedimiento según la invención se usa preferiblemente para la preparación de (4,6-dimetoxipirimidin-2-il) metilcetonas, mediante el uso de dimetilmalondiimidato ($R^1 = \text{Me}$) como malondiimidato (II).

Los β -cetoésteres (III) usados son preferiblemente ésteres del ácido acetoacético ($R^2 = \text{Me}$), ésteres del ácido 3-oxopentanoico ($R^2 = \text{Et}$) o ésteres del ácido benzoilacético ($R^2 = \text{Ph}$).

Los β -cetoésteres preferidos son los metil y etilésteres ($R^3 = \text{Me, Et}$).

El procedimiento según la invención se lleva a cabo de forma favorable en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tolueno o xileno. La temperatura de reacción va favorablemente de 50 a 150°C.

Los ejemplos siguientes ilustran como se lleva a cabo el procedimiento según la invención, pero no tienen la intención de imponer ninguna limitación.

Ejemplo 1

1-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)propan-2-ona

(I, $R^1 = R^2 = \text{Me}$)

Se añadió una solución de dimetilmalondiimidato (6,51 g, 0,61 mol) en xileno (20 ml), a una solución, calentada a 135°C (reflujo), de metilacetoacetato (5,92 g, 50 mmol) en xileno (80 ml) en el transcurso de 135 min en un matraz ensamblado a un condensador de reflujo y un separador de agua de tal forma que la mezcla de reacción continuó a reflujo. Después de someter a reflujo durante 90 min más, la mezcla de reacción en primer lugar se filtró a 70°C, el filtrado además se enfrió a temperatura ambiente y luego se evaporó.

El producto oleoso marrón-anaranjado en bruto (8,35 g) se purificó mediante cromatografía en columna con hexano/etilacetato (v:v=5:1) sobre gel de sílice 60.

Rendimiento: 5,56 g (56%, en base al diimidato) de un aceite amarillento, que se solidifica después de un tiempo.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta=5,92$ (s, 1H); 3,91 (s, 6H); 3,86 (s, 2H); 2,27 (s, 3H). Además, el espectro da señales para la forma enólica.

Ejemplo 2

1-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)butan-2-ona

(I, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$)

El procedimiento fue como el descrito en el ejemplo 1, excepto en que el metilacetoacetato se reemplazó por una cantidad equivalente de metil-3-oxopentanoato, el periodo adicional fue de 150 min con un tiempo después de la reacción de 120 min, y la mezcla de reacción se filtró a 90°C.

Rendimiento: 6,7 g (64%) de un aceite amarillo

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta=5,91$ (s, 1H); 3,91 (s, 6H); 2,59 (q, 2H); 1,09 (t, 3H). Además el espectro da señales para la forma enólica.

Ejemplo 3

1-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)propan-2-ona

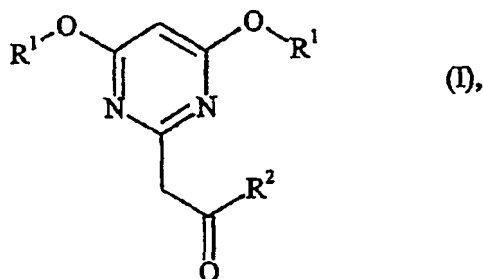
(I, $R^1 = R^2 = \text{Me}$)

El procedimiento fue como se describió en el ejemplo 1, excepto en que el metilacetoacetato se reemplazó por una cantidad equivalente de etilacetoacetato, el tiempo de adición fue de 130 min con un tiempo después de la reacción de 280 min, y la mezcla de reacción se filtró a 90°C.

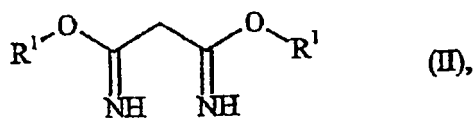
Rendimiento: 5,18 g (54%, en base al diimidato) de un aceite amarillento, que se solidifica después de un tiempo.

REIVINDICACIONES

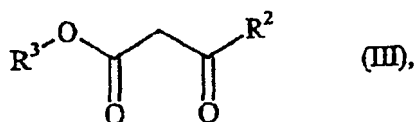
1. Procedimiento para la preparación de pirimidin-2-il)cetonas de fórmula general



20 en la que R¹ es en cada caso un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alilo o un grupo *arilalquilo* C₁₋₄, y R² es un grupo alquilo C₁₋₁₀ ó un grupo arilo, **caracterizado** porque un malondiimidato de fórmula general



30 en la que R¹ significa lo dicho anteriormente, reacciona con un β-cetoéster de fórmula general



40 en la que R² tiene el significado dado anteriormente, y R³ es un grupo alquilo C₁₋₁₀.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agua formada durante la reacción se separa de la mezcla de reacción durante la reacción.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el malondiimidato (II) se prepara *in situ* a partir de la correspondiente sal y base.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la sal del malondiimidato (II) usada es el dihidrocloruro.

5. Procedimiento según la reivindicación 1 a 4, **caracterizado** porque el malondiimidato (II) usado es dimetilmalondiimidato.

6. Procedimiento según la reivindicación 1 a 5, **caracterizado** porque el β-cetoéster (III) usado es un éster del ácido acetoacético, un éster del ácido 3-oxopentanoico ó un éster del ácido benzoilacético.