(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 243**

(51) Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03706553 .9**
(96) Fecha de presentación : **21.02.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1476436**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina.**

(30) Prioridad: **22.02.2002 DE 102 07 376**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.08.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.08.2011

(73) Titular/es: **ALZCHEM TROSTBERG GmbH**
Dr.-Albert-Frank-Strasse 32
83308 Trostberg, DE

(72) Inventor/es: **Gastner, Thomas;**
Hölzl, Anita;
Huber, Claudia y
Mascha, Alfred

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina

Es objeto del presente invento un procedimiento para la preparación de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina, que se designa también como pirimetanil.

La pirimetanil tiene una gran importancia como agente fitoprotector y como tal se emplea como fungicida en diversas formulaciones y combinaciones de sustancias activas.

En la bibliografía se conocen varios procedimientos para la preparación de derivados de 2-anilino-pirimidina. Con los procedimientos en la mayoría de los casos más antiguos se obtiene el compuesto diana, pero mediando empleo de unos reactivos caros en unos rendimientos sólo moderados. De acuerdo con el documento de patente europea EP-B 224 339 se hacen reaccionar p.ej. formanilidas con derivados de 2-metano-sulfonil-pirimidina; el documento de patente de la República Democrática Alemana DD 151 404 recomienda la utilización de derivados de 2-cloro-pirimidina y de anilina.

En un nuevo procedimiento para la preparación de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina se hace reaccionar una sal de fenil-guanidina con acetil-acetona sin ningún disolvente; para la consecución de la reacción es esencial, en este caso que, junto al dióxido de carbono resultante, se elimine también el agua de reacción que ha resultado durante la reacción en vacío (véase el documento de solicitud de patente europea EP-A 717 038). El producto obtenido de esta manera resulta como una masa fundida, a partir de la cual, al enfriar, se obtienen unos cristales muy gruesos, de color beige.

En conjunto, la reproducibilidad de este procedimiento se tiene que considerar, no obstante, como problemática. Así, se evaluó el contenido de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina a través de los tantos por ciento del área de superficie de una HPLC (cromatografía en fase líquida de alto rendimiento) . Sin embargo, con este método no se pueden detectar muchos productos secundarios que, debido a su masa más grande, aparecen en el cromatograma tan sólo después de un período de tiempo de elución muy largo. Si, por el contrario, la cuantificación de la 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina se efectúa a través de un patrón externo, entonces se encuentran también unas porciones de sustancias no evaporables y en particular de compuestos polares y de alto peso molecular, que repercuten desventajosamente sobre la pureza del producto.

A partir de las desventajas expuestas del estado de la técnica, para el presente invento se ha establecido por consiguiente la misión de poner a disposición un procedimiento para la preparación de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina, en el que se hagan reaccionar la fenil-guanidina y/o una de sus sales con acetil-acetona, y con el cual el compuesto se obtenga en buenos rendimientos y con buenas purezas como un polvo finamente cristalino. En este caso, a ser posible, se debería prescindir de la utilización de sustancias caras y peligrosas para el medio ambiente.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante el recurso de que la reacción se lleva a cabo mediando adición de agua en una proporción de 5-500 % de la masa del componente de fenil-guanidina que se emplea y no se separa el agua que ha resultado en la reacción.

Sorprendentemente y en contradicción con la opinión predominante de acuerdo con el estado de la técnica, se ha mostrado que, precisamente en presencia de agua, es posible obtener la 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina en altos rendimientos y con una pureza elevadísima en una forma finamente cristalina. De esta manera se obtiene de un modo técnicamente sencillo, en unas condiciones respetuosas con el medio ambiente, un producto finamente cristalino con una pureza óptima y en muy buenos rendimientos.

Como componente de fenil-guanidina, de acuerdo con el presente invento se emplean preferentemente el hidrógeno-carbonato de fenil-guanidina y/o el carbonato de fenil-guanidina, cuya preparación es bien conocida a partir de la bibliografía (compárense el folleto de empresa de SKW Trostberg AG, página 97 (1978); y el documento EP-A 560 726).

En el caso del orden de sucesión de las adiciones, es posible o bien disponer previamente el componente de fenil-guanidina en agua y a continuación añadir gota a gota la acetil-acetona, o sino, en el orden de sucesión inverso, añadir el componente de fenil-guanidina a una mezcla de agua y de acetil-acetona. En este caso, la velocidad de la adición se puede hacer variar por regla general dentro de un amplio intervalo y es restringida solamente por la aptitud de evacuación del dióxido de carbono que resulta en la reacción. Sin embargo, también es posible disponer previamente de manera simultánea todos los tres componentes.

Conforme al invento, a la reacción se le añade adicionalmente agua, conforme al invento por lo menos un 5 % de la masa, de manera preferida por lo menos un 10 % de la masa del componente de fenil-guanidina. De manera especialmente preferida, la proporción añadida de agua antes de la cristalización está situada entre 50 y 150 % de la

masa del componente de fenil-guanidina.

Dentro del marco del invento, se ha de considerar como preferido emplear el componente de fenil-guanidina en una relación molar con la acetil-acetona de 1 : 0,8 hasta 2,0 y en particular de 1 : 1,0 hasta 1,1. La respectiva sal de fenil-guanidina se puede utilizar en este caso conforme al invento también en una forma húmeda con agua, con lo que se puede suprimir ventajosamente una desecación previa.

La reacción se puede llevar a cabo además, de acuerdo con el presente invento, a una presión comprendida entre 0,1 y 10 bares y en el amplio intervalo de temperaturas de 40 a 180 °C, debiéndose de considerar como especialmente preferidas unas presiones comprendidas entre 1 y 5 bares y en particular la presión atmosférica así como unas temperaturas comprendidas entre 80 y 100 °C. En los casos de estos intervalos de temperaturas y presiones, el período de tiempo de reacción está situado, en dependencia del período de tiempo de dosificación, entre unos pocos minutos y 4 horas. En este caso, unos períodos de tiempo de reacción más largos no tienen ningún tipo de influencia negativa sobre la calidad del producto ni sobre el rendimiento.

La mezcla de reacción se compone, al final de la reacción, de dos fases líquidas, a saber de una fase de agua y de una fase de producto. El producto se puede separar sin problemas a partir de este sistema y se solidifica al enfriarlo. Es especialmente ventajoso enfriar el sistema de dos fases obtenido mediando una buena mezcladura a fondo, resultando el producto en una forma finamente cristalina. Tampoco la velocidad de enfriamiento es limitadora y se puede variar dentro de un amplio intervalo, recomendándose no obstante unas etapas de temperaturas comprendidas entre 10 y 50 °C por hora.

Los cristales obtenidos de esta manera se pueden separar de cualquier modo conocido con respecto de la fase líquida. La desecación del producto se efectúa, por regla general, a unas presiones comprendidas entre 0,1 y 1.000 mbar y a unas temperaturas comprendidas entre 30 y 95 °C, recomendándose especialmente unas presiones comprendidas entre 10 y 20 mbar y unas temperaturas comprendidas entre 40 y 70 °C.

En conjunto, el procedimiento conforme al invento se distingue por una viabilidad técnica muy sencilla y además por una alta compatibilidad con el medio ambiente. Las aguas madres separadas después de la reacción se pueden reciclar además en calidad de disolvente para otras reacciones adicionales, lo que subraya adicionalmente la rentabilidad del procedimiento propuesto.

Unas cantidades de acetil-acetona y/o de fenil-guanidina empleadas eventualmente en exceso, son estables en las condiciones de reacción escogidas y se pueden separar casi completamente con respecto de las aguas madres después de la reacción y se pueden volver a utilizar. Además, es posible sin problemas y especialmente favorable, tanto desde un punto de vista energético como también dentro de puntos de vista ecológicos, utilizar las aguas madres con la acetil-acetona contenida, o el componente de fenil-guanidina, para ulteriores reacciones.

Los siguientes Ejemplos ilustran las ventajas, que están vinculadas con el procedimiento conforme al invento.

Ejemplos

1. Ejemplo comparativo de acuerdo con el documento EP-A 717 038

El carbonato de fenil-guanidina (51,18 g, 146 mmol) y la acetil-acetona (37,7 g, 377 mmol) se calentaron lentamente mediando agitación en un matraz de fondo redondo con un separador de agua provisto de un refrigerante de reflujo conectado con él, a un vacío de 260 mbar. A aproximadamente 55 °C comenzó la separación de una fase acuosa y se desprendió dióxido de carbono. Mientras que las cantidades resultantes de agua y de dióxido de carbono eran separadas continuamente, se aumentó la temperatura en el transcurso de 2 h a 75 °C y al mismo tiempo se disminuyó la presión a 190 mbar. La mezcla heterogénea al principio, se transformó en este caso en una fase líquida de color anaranjado parduzco, transparente y anhidra. La presión fue disminuida luego a 100 mbar y la tanda se agitó todavía durante una hora más a 95 °C. A continuación, la acetil-acetona remanente se eliminó completamente a 10 mbar. La masa que quedó atrás se vertió en una cubeta, formándose al enfriar un material sólido de color beige.

Rendimiento: 53,9 g de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina
(al 73 % según una GC (acrónimo de "gas chromatography" = cromatografía de gases),
66 % del rendimiento teórico).

2. Ejemplos del invento

2.1 En un matraz equipado con un refrigerante de reflujo y un embudo de goteo se dispuso previamente agua (15 ml) y se introdujo carbonato de fenil-guanidina (34,1 g, 97,3 mmol). La tanda se calentó a 85 °C y se añadió lentamente acetil-acetona (22,6 g, 225,8 mmol), formándose después de algún tiempo dióxido de carbono. Después de haberse terminado el desprendimiento de dióxido de carbono, se agitó todavía durante 3 horas a 95 °C y luego se enfrió lentamente a aproximadamente 20 °C. La suspensión se filtró con succión, el producto se lavó tres veces cada vez con 10 ml de agua y se secó en una estufa de desecación

a 60 °C.
Rendimiento: 34,1 g de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina
(al 98,2 % según una GC, 87 % del rendimiento teórico).

2.2 En un matraz equipado con un refrigerante de reflujo y un embudo de goteo se dispusieron previamente agua (10 ml) y acetil-acetona (45,2 g, 451,6 mmol) y luego, a 85 °C, se introdujo lentamente carbonato de fenil-guanidina (72,0 g, 205,2 mmol). Después de haberse terminado el desprendimiento de dióxido de carbono, se agitó posteriormente a 95 °C durante 3 horas, luego se añadió agua (50 ml, a 90 °C) y se enfrió lentamente a 20 °C. La mezcla se filtró con succión, el producto se lavó tres veces cada vez con 10 ml de agua (a 60 °C) y se secó en una estufa de desecación a 60 °C.
Rendimiento: 74,4 g de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina
(al 99,1 % según una GC, 91 % del rendimiento teórico).

2.3 En un matraz equipado con un refrigerante de reflujo y un embudo de goteo se dispusieron previamente agua (10 ml) y acetil-acetona (55 g, 549 mmol), y luego, a 85 °C, se introdujo lentamente hidrógenocarbonato de fenil-guanidina (98,6 g, 500 mmol). Después de haber finalizado el desprendimiento de dióxido de carbono, se agitó posteriormente a 95 °C durante 3 horas y luego se añadió agua (70 ml, a 85 °C). La emulsión se enfrió lentamente a 20 °C, luego se filtró con succión, el producto se lavó tres veces cada vez con 10 ml de agua (a 60 °C) y se secó en una estufa de desecación a 60 °C.
Rendimiento: 87,9 g de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina
(al 98,6 % según una GC, 87 % del rendimiento teórico).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2-anilino-4,6-dimetil-pirimidina por reacción de fenil-guanidina y/o de una de sus sales con acetil-acetona,
caracterizado porque
la reacción se lleva a cabo mediando adición de agua en una proporción de 5-500 % de la masa del componente empleado de fenil-guanidina, y el agua, que ha resultado en la reacción, no se separa.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,
caracterizado porque
como sal de fenil-guanidina se emplean el carbonato de fenil-guanidina y/o el hidrógenocarbonato de fenil-guanidina, de manera preferida en una forma húmeda con agua.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2,
caracterizado porque
la reacción se lleva a cabo a 0,1 hasta 10 bares, de manera preferida a 1 hasta 5 bares y en particular a la presión atmosférica.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3,
caracterizado porque
la reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperaturas de 40 a 180 °C, de manera preferida a 80 hasta 100 °C.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4,
caracterizado porque
la relación molar del componente de fenil-guanidina a la acetil-acetona se sitúa entre 1 : 0,8 hasta 2,0 y de manera preferida entre 1 : 1,0 hasta 1,1.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5,
caracterizado porque
el producto se aísla en una forma cristalina, en particular por enfriamiento a partir del sistema de dos fases, que se ha formado en la reacción.