

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 382**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 07750650 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2049487**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 5-(1-alquilio)alquilpiridinas 2-sustituidas**

30 Prioridad:

**07.08.2006 US 835940 P**

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

**15.03.2013**

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)  
9330 ZIONSVILLE ROAD  
INDIANAPOLIS 46268-1054, US**

72 Inventor/es:

**RENGA, JAMES, M.;  
ROSS, RONALD;  
MARTIN, TIMOTHY, P.;  
ARNDT, KIM, E. y  
IRVINE, NICHOLAS, M.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 398 382 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).

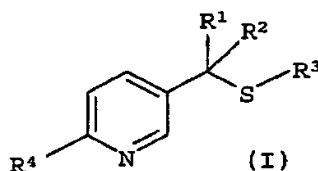
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 5-(1-alkiltio)alkilpiridinas 2-sustituidas

La presente invención se refiere a ciertas 5-(1-alkiltio)alkilpiridinas 2-sustituidas nuevas y un procedimiento para su preparación.

- 5 Las 5-(1-alkiltio)alkilpiridinas 2-sustituidas nuevas son compuestos intermedios útiles para la preparación de ciertos insecticidas nuevos; véase, por ejemplo, la Publicación de Patente de EE.UU. 2005/0228027. Sería ventajoso producir 5-(1-alkiltio)alkilpiridinas 2-sustituidas de manera eficaz y con alto rendimiento a partir de una fuente no de piridina.

- 10 La presente invención se refiere a 5-(1-alkiltio)alkilpiridinas 2-sustituidas y su preparación por ciclación. Más en particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una 5-(1-alkiltio)alkilpiridina 2-sustituida (I)



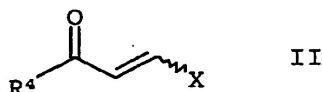
en la que:

- 15  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$  o cualquiera de  $R^1$  o  $R^2$  tomado junto con  $R^3$  representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros o  $R^1$  tomado junto con  $R^2$  representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un O o un átomo de N y

$R^3$  representa alquilo  $C_1-C_4$  o  $R^3$  tomado junto con cualquiera de  $R^1$  o  $R^2$  representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros y

$R^4$  representa alquilo  $C_1-C_4$  o haloalquilo  $C_1-C_4$

- 20 que comprende ciclar una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada II



en la que:

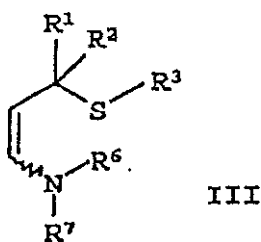
X representa halógeno,  $OR^5$ ,  $OSO_2R^5$ ,  $SR^5$ ,  $SOR^5$ ,  $SO_2R^5$  o  $NR^6R^7$ ;

- 25  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , [aril  $C_1-C_8$ ]alquilo, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alcoxialquilo  $C_1-C_8$ , [alquil  $C_1-C_8$ ]aminoalquilo, arilo o heteroarilo y

$R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , [aril  $C_1-C_8$ ]alquilo, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alcoxialquilo  $C_1-C_8$ , [alquil  $C_1-C_8$ ]aminoalquilo, arilo o heteroarilo o  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros y

$R^4$  es como se definió previamente;

- 30 con una enamina III

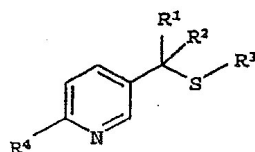


en la que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se definió previamente;

en presencia de amoníaco o un reactivo capaz de generar amoníaco.

Otro aspecto de la invención, no cubierto por las reivindicaciones, son los nuevos compuestos que tienen la fórmula:



en la que:

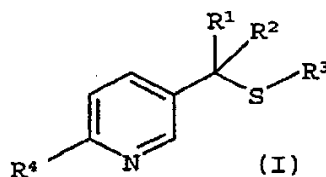
- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cualquiera de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> tomado junto con R<sup>3</sup> representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros o R<sup>1</sup> tomado junto con R<sup>2</sup> representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un O o un átomo de N y

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o R<sup>3</sup> tomado junto con cualquiera de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros y

- 10 R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

A menos que se limite específicamente de otro modo, el término "alquilo" (incluyendo términos derivados tales como "haloalquilo" y "arilalquilo"), como se usa en la presente memoria, incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Así, los grupos alquílicos típicos son: metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. El término "alqueno", como se usa en la presente memoria, incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos y se desea que incluya uno o más enlaces insaturados. El término "halógeno" incluye: flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" incluye grupos alquilo sustituidos con desde uno al máximo número posible de átomos de halógeno. El término "arilo", así como términos derivados tales como "arilalquilo", se refiere a un grupo fenilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, a saber, N, O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden estar condensados con otros sistemas aromáticos.

En la presente invención, una 5-(1-alkiltio)alquilpiridina 2-sustituida (I),



en la que:

- 25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cualquiera de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> tomado junto con R<sup>3</sup> representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros o R<sup>1</sup> tomado junto con R<sup>2</sup> representa un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un O o un átomo de N y

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o R<sup>3</sup> tomado junto con cualquiera de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros y

R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

- 30 se prepara por ciclación de una cetona α, β-insaturada II



en la que:

X representa halógeno, OR<sup>5</sup> OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

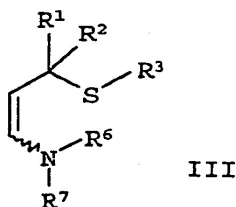
- 35 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, [aril C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>]alquilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, [alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>]aminoalquilo, arilo o heteroarilo y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, [aril C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>]alquilo, haloalquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, [alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>]aminoalquilo, arilo o heteroarilo o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros y

R<sup>4</sup> es como se definió previamente

con una enamina III



5 en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son como se definió previamente.

10 Las cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas (II) están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de los correspondientes sustratos vinílicos y agentes acilantes. Típicamente, se pueden acilar alquilvinil éteres con anhídridos haloalquilacéticos para proporcionar compuestos del tipo II. Las enaminas (III) se pueden preparar de manera conveniente a partir de la adición de una amina sustituida convenientemente al aldehído sustituido de manera apropiada en presencia de un material de adsorción de agua, con o sin un disolvente adecuado. Típicamente, se hace reaccionar el 3-alquiltiopropionaldehído sustituido apropiado con una amina disustituida anhidra a -20°C a 20°C en presencia de un desecante tal como carbonato de potasio anhidro y el producto se aísla por destilación.

15 Se requieren cantidades aproximadamente equimolares de la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada (II) y la enamina (III) y amoníaco en el procedimiento, aunque se prefieren con frecuencia excesos de 2-4 veces del amoníaco o el precursor de amoníaco.

20 Los reactivos típicos capaces de generar amoníaco incluyen, por ejemplo, 1) una sal de amonio de un ácido, preferiblemente un ácido orgánico, 2) formamida o 3) formamida con un ácido o sal de ácido. Se puede usar la sal de amonio de cualquier ácido orgánico alifático o aromático, pero por conveniencia del tratamiento, se prefieren las sales de amonio de ácidos alcanóicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los más preferidos son formiato de amonio y acetato de amonio.

Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente de ebullición alta, polar, que sea miscible con agua. Los disolventes preferidos incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, (2-metoxi)etanol y alquilynitrilos, siendo preferido en particular acetoniitrilo.

25 La reacción se realiza a una temperatura de -20°C a 150°C. Normalmente se prefieren temperaturas de 0°C a 80°C.

El producto se aísla por técnicas convencionales tales como cromatografía de gel de sílice o destilación fraccionada.

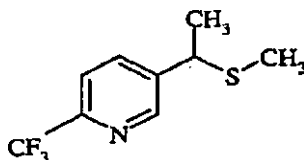
30 En una reacción típica, la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada (II) y la enamina (III) se disuelven en el disolvente polar a -5°C a 20°C y se agita hasta que se consume la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada (II) y la enamina (III). La sal de amonio del ácido orgánico se añade después y se calienta la mezcla hasta que la reacción se completa. Después de disolución en un disolvente no miscible en agua y lavar con agua y, opcionalmente, salmuera, la 5-(1-alquiltio)alquilpiridina 2-sustituida (I) se aísla por destilación a vacío.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la invención.

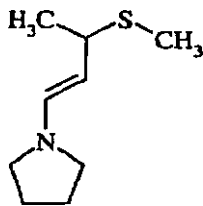
### Ejemplos

#### Ejemplo 1

35 Preparación de 5-(1-Metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



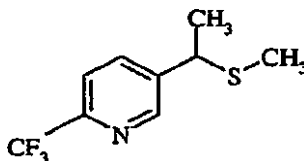
## Etapa 1. Preparación de 1-(3-Metiltiobut-1-enil)pirrolidina



5 En un matraz de 5.000 mililitros (ml) seco, provisto de agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de adición y termómetro, se cargaron 591 g (4,27 moles) de carbonato de potasio granular, seco y 1.428 ml (17,1 moles) de pirrolidina anhidra. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 4°C con un baño de hielo, después de lo cual se añadieron 1.050 ml (8,9 moles) de 3-metil-tiobutiraldehído a una velocidad que mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Cuando se completa la adición, se retira el baño de enfriamiento y se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Se filtró entonces el contenido de la reacción por un embudo con filtro de vidrio sinterizado para eliminar los sólidos y se lavaron los sólidos con 200 ml de etil éter anhidro. El líquido filtrado

10 se concentró a vacío en un evaporador rotatorio hasta que se eliminó toda la pirrolidina para proporcionar 1.519 g de 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina como un líquido rojo. RMN de  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1,36 (d, 3H); 1,85 (m, 4H); 2,02 (s, 3H); 3,02 (m, 4H); 3,26 (c, 1H); 3,98 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H).

## Etapa 2. Preparación de 5-(1-Metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



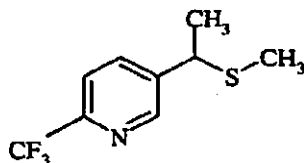
15 En un matraz de 5.000 ml seco, provisto de agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de adición y termómetro, se cargaron 654 ml (4,59 moles) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona y 1.000 ml de acetonitrilo anhidro. Se enfrió la disolución a 5°C y se añadieron 786 g (4,59 moles) de 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina a una velocidad que mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Después de que se completa la adición, se retira el baño de enfriamiento. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadieron después en una

20 porción 530 g (6,88 moles) de acetato de amonio y se calentó la reacción a 80°C durante 1,5 horas. En el enfriamiento, la reacción se concentró a vacío en un evaporador rotatorio para retirar el acetonitrilo y se disolvió el residuo en 3 litros de etil éter. Se lavó el extracto de éter con 3 X 100 ml de agua para retirar el acetato de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío en un evaporador rotatorio. Se purificó el producto bruto por destilación Kugelrohr a 40 Pa (0,3 mm de Hg). El material que destila a 85-110°C se recogió para

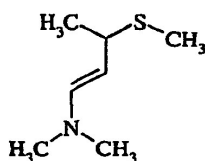
25 proporcionar 599 g del compuesto del título, 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1,62 (d, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,93 (c, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 8,67 (d, 1H).

## Ejemplo 2

## Preparación de 5-(1-Metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



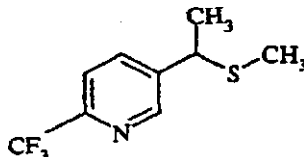
30 Etapa 1. Preparación de N, N-Dimetil-(3-metiltiobut-1-enil)amina



35 En un matraz de 50 ml seco, provisto de agitador magnético se añadió 3-metiltiobutiraldehído (2,04 g, 17,2 mmol), carbonato de potasio (1,19 g, 8,6 mmol) y acetonitrilo anhidro (5 ml). El matraz estaba provisto de una válvula de 3 pasos y se evacuó el aire a vacío doméstico. Se introdujo dimetilamina (exceso) en el sistema por una bomba unida a la válvula de pasos y se puso la suspensión agitada de manera magnética resultante en un baño de agua para

moderar la bastante significativa exoterma. Se recargó la bomba con dimetilamina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos, tiempo al que el análisis por GC de una alícuota indicó el consumo completo del material de partida de aldehído. La reacción se filtró y se retiró el disolvente en el evaporador rotatorio para proporcionar la N, N-dimetil-(3-metiltio-but-1-enil)amina bruta como un líquido amarillo pálido (2,45 g). RMN de  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1,35 (d, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,60 (s, 6H); 3,24 (m, 1H); 4,06 (dd, 1H); 5,97 (dd, 1H).

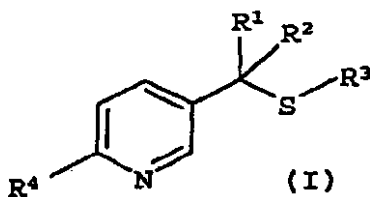
Etapa 2. Preparación de 5-(1-Metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



Se disolvió la N, N-dimetil-(3-metiltio-but-1-enil)amina (2,45 g, 17,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (2,90 g, 17,2 mmol) a temperatura ambiente durante un periodo de diez minutos y se agitó la disolución naranja pálida a temperatura ambiente durante 16 horas. A la disolución Burdeos resultante se añadió acetato de amonio (1,33 g, 17,2 mmol) y se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se retiró el disolvente a vacío en el evaporador rotatorio. El líquido pardo resultante se purificó por cromatografía por desorción súbita ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 20% / hexanos) para proporcionar 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina como un líquido naranja (1,67 g, 44%). RMN de  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1,62 (d, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,93 (c, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 8,67 (d, 1H).

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una 5-(1-alkiltio)alquilpiridina 2-sustituida (I),



en la que:

- 5  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$  o cualquiera de  $R^1$  o  $R^2$  tomado junto con  $R^3$  representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros o  $R^1$  tomado junto con  $R^2$  representa un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un O o un átomo de N y

$R^3$  representa alquilo  $C_1-C_4$  o  $R^3$  tomado junto con cualquiera de  $R^1$  o  $R^2$  representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros y

- 10  $R^4$  representa alquilo  $C_1-C_4$  o haloalquilo  $C_1-C_4$

que comprende ciclar una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada II



en la que:

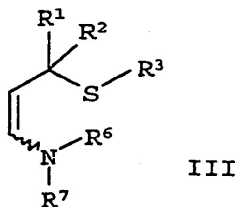
X representa halógeno,  $OR^5$ ,  $OSO_2R^5$ ,  $SR^5$ ,  $SOR^5$ ,  $SO_2R^5$  o  $NR^6R^7$ ;

- 15  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , [aril  $C_1-C_8$ ]alquilo, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alcoxialquilo  $C_1-C_8$ , [alquil  $C_1-C_8$ ]aminoalquilo, arilo o heteroarilo y

$R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , [aril  $C_1-C_8$ ]alquilo, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alcoxialquilo  $C_1-C_8$ , [alquil  $C_1-C_8$ ]aminoalquilo, arilo o heteroarilo o  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros y

- 20  $R^4$  es como se definió previamente;

con una enamina III



en la que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se definió previamente;

- 25 en presencia de amoníaco o un reactivo capaz de generar amoníaco.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en que  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente H o metilo,  $R^3$  representa metilo y  $R^4$  representa trifluorometilo.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en que el reactivo capaz de generar amoníaco es una sal de amonio de un ácido orgánico.