

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 897**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2007** **E 07823992 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2076498**

54 Título: **Preparación de azoxistrobina**

30 Prioridad:

09.10.2006 GB 0619941

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2015

73 Titular/es:

SYNGENTA LIMITED (100.0%)
European Regional Centre Priestley Road Surrey
Research Park
Guildford Surrey GU2 7YH, GB

72 Inventor/es:

BEVERIDGE, GILLIAN;
BOYD, EWAN CAMPBELL;
VASS, JACK HUGH y
WHITTON, ALAN JOHN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 534 897 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

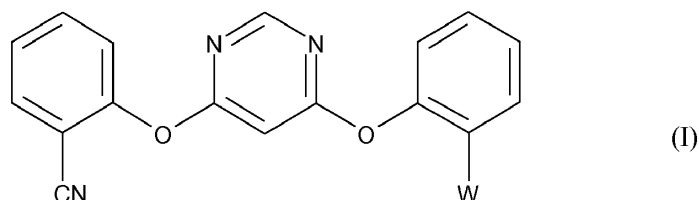
Preparación de azoxistrobina

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el fungicida de estrobilurinas (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina).

- 5 Los métodos para preparar azoxistrobina se describen en el documento WO 92/08703. En un método, la azoxistrobina se prepara haciendo reaccionar 2-cianofenol con (*E*)-2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo. Un método de rendimiento elevado para producir derivados 4,6-bis(ariloxi)pirimidínicos asimétricos se describe en el documento WO 01/72719, en el que se hace reaccionar una 6-cloro-4-ariloxipirimidina con un fenol, opcionalmente en presencia de un disolvente y/o una base, con la adición de 2 a 40% en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Además, se ha encontrado previamente por la presente invención que
- 10 concentraciones incluso más bajas de DABCO (por ejemplo, entre 0,1 y 2% en moles) son también capaces de catalizar esta reacción – este trabajo se describe en el documento WO 2006/114572.

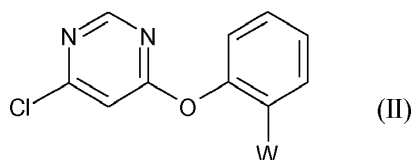
- La presente invención se basa en el descubrimiento de que, cuando se prepara azoxistrobina o un nuevo precursor acetálico de azoxistrobina usando DABCO como catalizador, el orden de la adición de los componentes de la
- 15 reacción tiene un efecto sobre el rendimiento y la velocidad de la reacción.

En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



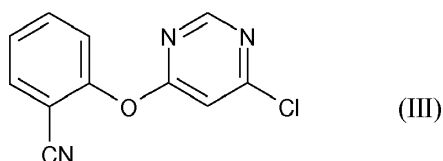
en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, o una mezcla de los dos grupos, que comprende

- 20 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



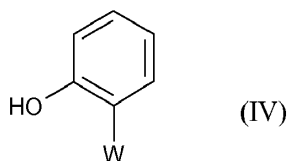
en la que W tiene el significado dado anteriormente, con 2-cianofenol, o una sal del mismo, en presencia de entre 0,1 y 40% en moles de DABCO, o

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III):



25

con un compuesto de fórmula (IV):



30

o una sal del mismo, en la que W tiene el significado dado anteriormente, en presencia de entre 0,1 y 40% en moles de DABCO, con la condición de que cuando se use entre 0,1 y 2% en moles de DABCO, el DABCO no se añada el último, y en el que el procedimiento se lleva a cabo:

- i) añadiendo 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (II) o al compuesto de fórmula (III), y añadiendo entonces 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;

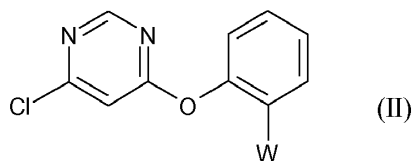
- ii) añadiendo 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) a 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, y añadiendo entonces el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);
- iii) añadiendo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano a 2-cianofenol o al compuesto de fórmula (IV) y añadiendo entonces el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);
- 5 iv) añadiendo el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) a 2-cianofenol o al compuesto de fórmula (IV), y añadiendo entonces 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
- v) proporcionando una mezcla del compuesto de fórmula (II) o del compuesto de fórmula (III) con 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), y añadiendo entonces 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
- 10 vi) proporcionando una mezcla de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano con 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), y añadiendo entonces el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);
- vii) añadiendo una mezcla de 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) a 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; o
- viii) añadiendo una mezcla de 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano al compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);
- 15 ix) añadiendo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano a una disolución ácida del compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) en la que está presente suficiente ácido para convertir todo el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano en una sal, y añadiendo entonces 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), con la condición de que el aceptor de ácido no se añada antes del 2-cianofenol o la reacción entre la sal de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y el aceptor de ácido sea lenta;
- 20 x) mezclando una sal ácida de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, ya sea como un sólido o una sal preformada mediante la reacción de ácido y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, al compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III), y añadiendo entonces 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), con la condición de que la base no se añada antes del 2-cianofenol o la reacción entre la sal de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y el aceptor de ácido sea lenta;
- 25 xi) mezclando 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano con un compuesto de fórmula (I) o fórmula (III), en el que ambos componentes están en estado sólido, o un componente es insoluble o parcialmente soluble en el disolvente o diluyente usado.

Convenientemente, el procedimiento de la invención se lleva a cabo mezclando uno de los componentes de la reacción, preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente con el otro componente, si es apropiado en presencia de un disolvente o diluyente. Se añade un aceptor de ácido en un punto conveniente, como se discute más abajo, y la mezcla se agita, normalmente a una temperatura elevada.

Después de que se juzga que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se trata y el producto se aísla usando técnicas convencionales bien conocidas por un químico experto. Según métodos de la técnica anterior, el catalizador DABCO se puede añadir en cualquier momento a la mezcla de reacción, incluyendo (i) como el primer agente reactivo, (ii) al primer componente solo, o (iii) después de que sea añadido el segundo componente. Sin embargo, ahora se ha encontrado que, a fin de promover mayores rendimientos de producto y una velocidad de reacción más rápida, no se debería de dejar que DABCO reaccione con el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) en presencia de 2-cianofenol o del compuesto de fórmula (IV), o una sal de 2-cianofenol o del compuesto de fórmula (IV). Aunque no se desea estar atados por la teoría, se cree que, en ausencia de 2-cianofenol o del compuesto de fórmula (IV), DABCO y los compuestos de fórmula (II) o (III) reaccionan y entonces el producto de la reacción se puede convertir adicionalmente para dar una especie no activa, reduciendo así el rendimiento y el catalizador disponible. También se cree que la reacción entre la molécula de DABCO neutra y los compuestos de fórmula (II) o (III) está inhibida en presencia de especies ácidas. Por lo tanto, si se añade al matraz de reacción una sal ácida de DABCO o se genera *in situ* (mediante adición de DABCO neutro a una mezcla que contiene un ácido) y, con la condición de que el aceptor de ácido no esté presente o no sea suficientemente soluble en la mezcla de reacción para desprotonar rápidamente la sal ácida de DABCO, se inhibe la reacción entre DABCO y los compuestos de fórmula (II) o (III). También se cree que, en presencia de 2-cianofenol o del compuesto de fórmula (IV), el fenol puede actuar como una fuente de ácido, protonando directamente la sal de DABCO o, tras la reacción entre el fenol y los compuestos de fórmula (II) o (III), puede actuar como una base y se puede protonar por el mol de ácido clorhídrico producido. Finalmente, en presencia de una sal de 2-cianofenol o de una sal del compuesto de fórmula (IV), el producto de reacción de DABCO y los compuestos de fórmula (II) o (III) reacciona con la sal de 2-cianofenol o del compuesto de fórmula (IV) para dar el producto esperado de fórmula (I) y, concomitantemente, regenerar el catalizador.

Las sales ácidas adecuadas de DABCO incluyen, pero no se limitan a, $\text{DABCOH}^+\text{Cl}^-$, $\text{DABCOH}^+(\text{HSO}_4)^-$, $(\text{DABCOH}^+)_2\text{SO}_4^{2-}$ y $\text{DABCOH}^+(\text{SO}_3\text{Me})^-$.

En una realización particular, el procedimiento de la invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que W tiene el significado dado anteriormente, con 2-cianofenol, o una sal del mismo (adecuadamente 2-cianofenóxido de potasio), en presencia de entre 0,1 y 40% en moles de DABCO.

Cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula (II) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, o usando un compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, el producto obtenido puede incluir una proporción del compuesto de fórmula (I) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo. Esto puede ocurrir debido a que es posible que se elimine metanol del grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo en las condiciones del procedimiento. Por la misma razón, si el procedimiento se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula (II) o un compuesto de fórmula (IV), en la que W es una mezcla del grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo y del grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo (y la invención incluye tal procedimiento), el producto obtenido será un compuesto de fórmula (I) en la que W es una mezcla del grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo y del grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo; sin embargo, el producto puede tener una mayor proporción del compuesto de fórmula (I) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo que la esperada de la proporción de grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato en el material de partida mezclado, debido a esta eliminación potencial de metanol. Esto no tiene consecuencia real, debido a que normalmente será necesario convertir el producto de fórmula (I) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo al compuesto de fórmula (I) en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo mediante eliminación de metanol.

Convenientemente, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en un disolvente o diluyente inerte adecuado. Estos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno y decalina; hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano y tricloroetano; disolventes heteroaromáticos tales como piridina o una piridina sustituida, por ejemplo 2,6-dimetilpiridina; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil-*tert*-butil éter, metil-*tert*-amil éter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y anisol; cetonas, tales como acetona, butanona, metil *isobutil* cetona y ciclohexanona; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, *n*- e *i*-butironitrilo y benzonitrilo; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformamida, *N*-metilpirrolidona y triamida hexametilfosfórica; aminas terciarias, en particular aminas de la fórmula $R^1R^2R^3N$ en la que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo de C_{1-10} (especialmente de C_{1-8}), cicloalquilo de C_{3-6} , arilo (especialmente fenilo) o aril-alquilo (C_{1-4}) (especialmente bencilo); o dos o tres de R^1 , R^2 y R^3 se unen junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar uno, dos o tres anillos alicíclicos de 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente fusionados y que contienen opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno anular, siendo ejemplos de aminas terciarias adecuadas *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig), *N,N*-dimetilaniлина, trietilamina, *t*-butildimetilamina, *N,N*-diisopropilmetilamina, *N,N*-diisopropilisobutilamina, *N,N*-diisopropil-2-etilbutilamina, tri-*n*-butilamina, *N,N*-díciclohexilmetilamina, *N,N*-díciclohexiletilamina, *N-tert*-butilciclohexilamina, *N,N*-dimetilciclohexilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 2-dimetilaminopiridina; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; sulfonas, tales como sulfolano; y mezclas de tales disolventes y diluyentes y mezclas de uno o más de ellos con agua. Además, si los compuestos de partida para la reacción o el producto de la reacción están en forma de líquidos o serán líquidos a la temperatura de reacción, pueden actuar como diluyentes/disolventes para el procedimiento de la reacción. En tal situación, puede no ser necesario diluyente o disolvente adicional.

Los diluyentes particularmente adecuados son cetonas [tales como metil *isobutil* cetona y ciclohexanona], ésteres [tales como acetato de isopropilo], aminas terciarias [tales como [*N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig)], hidrocarburos aromáticos [tales como tolueno o xileno (isómeros mixtos o isómero individual)], y amidas [tales como *N,N*-dimetilformamida]. En un aspecto particular de la presente invención, se usa metil *isobutil* cetona como diluyente. En un aspecto adicional de la presente invención, se usa ciclohexanona como diluyente. En un aspecto adicional de la presente invención, se usa acetato de isopropilo como diluyente. En un aspecto adicional de la presente invención, se usa *N,N*-dimetilformamida como diluyente. En un aspecto adicional de la presente invención, se usa tolueno como diluyente. En un aspecto adicional de la presente invención, se usa *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig) como diluyente. Lo más adecuado, el diluyente usado en la presente invención es *N,N*-dimetilformamida.

En una realización adicional de la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo en un sistema de disolventes orgánicos acuoso. De forma adecuada, en esta realización, cuando el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con 2-cianofenol, el 2-cianofenol está presente como una sal. Esta sal se puede haber añadido como tal o se puede

haber generado *in situ* a partir de fenol neutro y el aceptor ácido (véase más abajo). De forma adecuada, la sal es una sal de litio, cesio, sodio, potasio, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-énica o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-énica de 2-cianofenol. Más adecuadamente, la sal es la sal 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-énica, sódica o potásica de 2-cianofenol. Incluso más adecuadamente, la sal es la sal sódica o potásica de 2-cianofenol. Lo más adecuado, la sal es 2-cianofenóxido de potasio. Los codisolventes adecuados para uso en tal procedimiento acuoso son disolventes que son al menos parcialmente inmiscibles con el agua, tales como ciclohexanona, metil isobutil cetona y acetato de isopropilo. Ventajosamente, el agua se elimina a lo largo de la reacción cuando se usan estos disolventes parcialmente inmiscibles con el agua. Además, también se ha encontrado que los disolventes miscibles con el agua también se pueden usar en tal procedimiento acuoso. Los disolventes miscibles con el agua son *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona y dimetilsulfóxido. En una realización, el agua se elimina de la reacción cuando se usan los disolventes miscibles con el agua. Lo más adecuado, cuando se usa un sistema acuoso, la sal de 2-cianofenol es 2-cianofenóxido de potasio y el diluyente es ciclohexanona, metil isobutil cetona o acetato de isopropilo o *N,N*-dimetilformamida. Se observa que, cuando se añade el 2-cianofenol al procedimiento como una disolución acuosa de 2-cianofenóxido de potasio, es posible reducir la cantidad de aceptor de ácido (véase más abajo) usada.

Además, el procedimiento de la invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de al menos 0,8 moles de un aceptor de ácido por mol de 2-cianofenol o un compuesto de fórmula (IV). Los aceptores de ácido adecuados son todas las bases inorgánicas y orgánicas habituales. Estas incluyen, por ejemplo, hidróxidos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos e hidruros de metales alcalino-térreos y de metales alcalinos [tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, hidruro de calcio, hidruro de sodio e hidruro de potasio], guanidinas, fosfazinas (véase, por ejemplo, Liebigs Ann. 1996, 1055-1081), profosfatranos (véase, por ejemplo, JACS 1990, 9421-9422), dialquiaminas metálicas [tales como diisopropilamido de litio] y aminas terciarias [tales como las descritas anteriormente como posibles disolventes o diluyentes]. Los aceptores de ácido particularmente adecuados son los carbonatos de metales alcalino-térreos y de metales alcalinos, especialmente carbonato de potasio y carbonato de sodio, y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. De forma más adecuada, el aceptor de ácido es carbonato de potasio. Lo más adecuado, la presente invención se lleva a cabo en presencia de metil isobutil cetona, ciclohexanona, acetato de isopropilo, *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig) o *N,N*-dimetilformamida, con carbonato de potasio como el aceptor de ácido.

El tiempo en el que se añade el aceptor de ácido puede ser importante en algunas realizaciones de la invención. Si el aceptor de ácido a usar no se añade como una disolución acuosa y no generará grandes cantidades de agua (un mol de agua por mol de fenol desprotonado), tal como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ona, fosfato o hidrogenofosfato de metal alcalino, más de un mol de carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, entonces el aceptor de ácido se puede añadir en cualquier momento en el procedimiento. También, si el 2-cianofenol es el primer componente de la reacción añadido, se puede añadir cualquier aceptor de ácido en cualquier momento y se puede hacer cualquier consideración de si eliminar cualquier agua generada por la reacción de 2-cianofenol más aceptor de ácido. Cuando se carga en primer lugar un compuesto de fórmula (II), no se deberían de añadir disoluciones acuosas de aceptores de ácido antes de que se añada el 2-cianofenol a la mezcla. Para un compuesto de fórmula (IV) añadido en primer lugar, preferiblemente en presencia de un diluyente, es ventajoso añadir el compuesto de fórmula (III) antes de añadir el aceptor de ácido. Para un compuesto de fórmula (III) añadido en primer lugar, preferiblemente en presencia de un diluyente, el aceptor de ácido se puede añadir en cualquier momento adecuado. Aunque no se desea estar atados por la teoría, las bases fuertes en presencia de cantidades significativas de agua pueden hidrolizar compuestos de fórmula (II), dando como resultado la formación de subproductos y menores rendimientos – la presencia de 2-cianofenol o de ambos componentes de la reacción neutralizará las bases fuertes y permitirá que se produzca la reacción deseada. Obviamente, al seleccionar la cantidad de aceptor de ácido a añadir, se deberían tomar en consideración los efectos de excesos potenciales de aceptores de ácido, y normalmente, cuando se usan disoluciones acuosas de aceptores de ácido, o un aceptor de ácido que genera un mol de agua por mol de fenol desprotonado, tal como hidróxidos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, se deberían de usar cantidades de base próximas a la estequiometría.

El procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de entre 0,1 y 40% en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). De forma adecuada, se lleva a cabo en presencia de entre 0,2 y 40% en moles de DABCO. Más adecuadamente, se lleva a cabo en presencia de entre 0,5 y 10% en moles. Lo más adecuado, se lleva a cabo en presencia de entre 0,5 y 5% en moles de DABCO.

En una realización particular de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de alrededor de 1% en moles de DABCO con metil isobutil cetona, ciclohexanona, acetato de isopropilo, *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig), tolueno, o *N,N*-dimetilformamida como diluyente. Más adecuadamente, el diluyente es *N,N*-dimetilformamida o acetato de isopropilo. Lo más adecuado, el diluyente es *N,N*-dimetilformamida. Adecuadamente el aceptor de ácido será carbonato de potasio.

Cuando se lleva a cabo el procedimiento de la invención, la temperatura de la reacción se puede variar en un intervalo relativamente amplio. La temperatura escogida dependerá de la naturaleza del disolvente o diluyente, por ejemplo de su punto de ebullición y/o su eficacia para promover la reacción deseada, y de la velocidad a la que se

va a llevar a cabo la reacción. En cualquier disolvente o diluyente dado, la reacción tenderá a progresar más lentamente a temperaturas más bajas. En general, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0 a 120°C, adecuadamente a una temperatura de 40 a 100°C, y típicamente a una temperatura de 45 a 95°C, por ejemplo de 60 a 95°C.

- 5 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo a cualquier presión razonable, dependiendo del disolvente, de la base y de la temperatura de reacción. Para diluyentes o reactivos de bajo punto de ebullición, se pueden alcanzar mayores temperaturas a presiones mayores que la atmosférica, y las reacciones se pueden llevar a cabo a presiones atmosféricas o a vacío si se desea. De forma adecuada, la reacción se puede llevar a cabo a una presión de 0,01 a 10 bares, más adecuadamente a una presión de 0,5 a 5 bares, y lo más adecuado a una presión de 0,8 a 2 bares, por ejemplo a presión ambiental.

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, se emplean adecuadamente de 0,4 a 4 moles, más adecuadamente de 0,95 a 1,5 moles, y lo más adecuado de 1 a 1,2 moles de 2-cianofenol por mol de compuesto de fórmula (II); y se emplean cantidades similares (0,4 a 4 moles, más adecuadamente de 0,95 a 1,5 moles, y lo más adecuado de 1 a 1,2 moles) de un compuesto de fórmula (IV) por mol del compuesto de fórmula (III).

- 15 2-Cianofenol es un material comercialmente disponible.

El compuesto de fórmula (II), en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$, y el compuesto de fórmula (II) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, se pueden preparar como se describen en el documento WO 92/08703 a partir de la reacción de 3-(α -metoxi)metilenbenzofuran-2(3*H*)-ona (derivada de benzofuran-2(3*H*)-ona) con 4,6-dicloropirimidina. El compuesto de fórmula (II), en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, también se puede preparar eliminando metanol de (esto es, mediante la desmetanolisis de) el compuesto de fórmula (II) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, como se describe en los documentos WO 92/08703 o WO 98/07707. El compuesto de fórmula (II), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, se puede preparar como se describe en el documento GB-A-2291874 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, con 4,6-dicloropirimidina. Se puede purificar antes del uso mediante técnicas conocidas, o se puede usar en un estado no purificado desde una reacción previa, por ejemplo en una reacción de "una cazuela".

El compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo, se puede preparar como se describe en el documento GB-A-2291874 a partir de 3-(α -metoxi)metilenbenzofuran-2(3*H*)-ona. El compuesto de fórmula (IV), en la que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, se puede preparar mediante el procedimiento descrito en el documento EP 0 242 081 o mediante la desmetanolisis del compuesto de fórmula (IV) en la que W es el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo. En este caso, es necesario que el grupo fenólico sea protegido, por ejemplo mediante bencilación antes de la desmetanolisis, y posteriormente se desproteja después.

- 35 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Los ejemplos no están destinados a ser necesariamente representativos del ensayo global realizado, y no pretenden limitar la invención de ninguna forma.

EJEMPLOS

En estos ejemplos:

DABCO = diazabicyclo[2.2.2]octano

- 40 MIBK = metilisobutilcetona

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

- a) Conversión de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con DABCO (2,6% en moles) añadido antes del 2-cianofenol.

A una disolución agitada de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en DMF (207,3 g a 46,4%, 0,3 moles) a 50°C, se añadió carbonato de potasio (63,5 g a 98%, 0,45 moles) y DABCO (0,89g a 98%, 0,0078 moles, 2,6% en moles). La mezcla se dejó agitar durante 5 minutos y entonces se añadió una disolución de 2-cianofenol en DMF (78,5 g a 50%, 0,33 moles). La mezcla se calentó hasta 65°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío y entonces los residuos se disolvieron en tolueno (165,8 g), se calentaron hasta 80°C y se lavaron con agua (318,6 g). La disolución toluénica (301,7 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (37,0% p/p), 92% de teoría.

b) Conversión de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con DABCO (2,6% en moles) añadido después del 2-cianofenol.

A una disolución agitada de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en DMF (207,3 g a 46,4%, 0,3 moles) a 48°C, se añadió carbonato de potasio (54,1 g a 98%, 0,38 moles) y una disolución de 2-cianofenol en DMF (78,5 g a 50%, 0,33 moles). Se añadió DABCO (0,89 g a 98%, 0,0078 moles, 2,6% en moles), y la mezcla se calentó hasta 65°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío, y entonces los residuos se disolvieron en tolueno (165,8 g), se calentaron hasta 80°C y se lavaron con agua (318,6 g). La concentración de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en la disolución toluénica fue 39,1% p/p, (98,6% de teoría).

c) Conversión de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con DABCO (2,6% en moles) añadido después del 2-cianofenol.

A una disolución agitada de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en DMF (207,3 g a 46,4%, 0,3 moles) a 48°C, se añadió carbonato de potasio (54,1 g a 98%, 0,38 moles) y una disolución de 2-cianofenol en DMF (78,5 g a 50%, 0,33 moles). Se añadió DABCO (0,89 g a 98% p/p, 0,0078 moles, 2,6% en moles), y la mezcla se calentó hasta 65°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío, hasta una temperatura final de 100°C, y entonces los residuos se disolvieron, mientras todavía estaban calientes, en tolueno (165,8 g). Se añadió agua caliente (319 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos antes de sedimentar y separar la fase acuosa. La concentración de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en la disolución toluénica (306,7 g) fue 39,3% p/p (99,7% de teoría).

d) Conversión de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con DABCO (2,6% en moles) añadido después del 2-cianofenol.

A una disolución agitada de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en DMF (207,3 g a 46,4%, 0,3 moles) a 48°C, se añadió carbonato de potasio (54,1 g a 98%, 0,38 moles) y una disolución de 2-cianofenol en DMF (78,5 g a 50% p/p, 0,33 moles). Se añadió DABCO (0,89 g a 98% p/p, 0,0078 moles, 2,6% en moles), y la mezcla se calentó hasta 65°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. La DMF se eliminó mediante destilación a vacío, a una temperatura final de 100°C, y entonces los residuos se disolvieron, mientras todavía estaban calientes, en tolueno (165,8 g). Se añadió agua caliente (319 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos antes de sedimentar y separar la fase acuosa. La concentración de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en la disolución toluénica (303,9 g) fue 39,1% p/p (98,3% de teoría).

e) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 2% en moles de DABCO añadido después del 2-cianofenol

Una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles), carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) y 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles) en MIBK (160 ml) se calentó hasta aproximadamente 60°C. Se añadió una disolución de DABCO (0,28 g, 0,0025 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 200 minutos. Se cargó agua (300 ml) a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80°C. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución en MIBK (238,6 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (41,3% p/p), 97,8% de teoría.

f) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en MIBK con 2% en moles de DABCO añadido antes del 2-cianofenol.

A una suspensión que contiene (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,9 g al 99%, 0,25 moles) y carbonato de potasio (52,8 g al 98%, 0,375 moles) en MIBK (160 ml) se añadió una disolución de DABCO (0,56 g, 0,005 moles) en MIBK (10 ml). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 60°C, y después se cargó 2-cianofenol (33,6 g al 97,5%, 0,275 moles). La mezcla se calentó hasta 80°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 280 minutos. Se cargó agua (300 ml) a la reacción, manteniendo la temperatura en el intervalo de 70-80°C. La mezcla se agitó durante 40 minutos, después se sedimentó, y la fase acuosa inferior se separó. La disolución en MIBK (237,0 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (40,2% p/p), 94,5% de teoría.

g) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 5,0 % en moles de DABCO añadido después de 2-cianofenol.

Una disolución agitada de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,0 g a 98,0% p/p, 0,245 moles) en DMF (80 g) se calentó hasta 60°C. Se añadieron carbonato de potasio (52,4 g a 98% p/p, 0,37 moles), una disolución de 2-cianofenol (33,3 g a 97,5% p/p, 0,27 moles) en DMF (33,3 g), y DABCO (1,43 g a 97% p/p, 0,012 moles), con un intervalo de 5 minutos entre cada adición. La mezcla se calentó hasta 80°C (la exotermia elevó la

temperatura hasta 89°C). La reacción estaba terminada en 10 minutos. La DMF se eliminó de la mezcla mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 100°C. Tras permitir que los residuos de la destilación se enfriasen ligeramente, se añadió tolueno (137 g). La disolución se agitó a 75-80°C durante 5 minutos, y entonces se añadió agua caliente (263,6 g), manteniendo la temperatura de la mezcla por encima de 70°C. La mezcla bifásica se agitó a 80°C durante 30 minutos, después sedimentó y se separó. La disolución toluénica (229,7 g) contenía (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (42,0% p/p, 98,0% de teoría).

h) Acoplamiento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 5,0 % en moles DABCO añadido antes de 2-cianofenol.

Una disolución agitada de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,0 g a 98,0% p/p, 0,245 moles) en DMF (80 g) se calentó hasta 60°C. Se añadieron carbonato de potasio (52,4 a 98% p/p, 0,37 moles), DABCO (1,43 g a 97% p/p, 0,012 moles), y una disolución de 2-cianofenol (33,3 g a 97,5% p/p, 0,27 moles) en DMF (33,3 g), con un intervalo de 5 minutos entre cada adición. La mezcla se calentó hasta 80°C. La reacción estaba terminada después de 360 minutos. La DMF se eliminó de la mezcla mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 100°C. Tras permitir que los residuos de la destilación se enfriasen ligeramente, se añadió tolueno (137 g). La disolución se agitó a 75-80°C durante 5 minutos, y entonces se añadió agua caliente (263,6 g), manteniendo la temperatura de la mezcla por encima de 70°C. La mezcla bifásica se agitó a 80°C durante 30 minutos, después sedimentó y se separó. La disolución toluénica (228,9 g) contenía (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (37,1% p/p, 86,1% de teoría).

i) Acoplamiento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 5,0 % en moles de DABCO añadido después de 2-cianofenol y carbonato potásico añadido el último.

Una disolución agitada de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,0 g a 98,0% p/p, 0,245 moles) en DMF (80 g) se calentó hasta 60°C. Se añadió una disolución de 2-cianofenol (33,3 g a 97,5% p/p, 0,27 moles) en DMF (33,3 g), DABCO (1,43 g a 97% p/p, 0,012 moles) y carbonato de potasio (52,4 a 98% p/p, 0,37 moles), con un intervalo de 5 minutos entre cada adición. La mezcla se calentó hasta 80°C (la exotermia elevó la temperatura hasta 89°C). La reacción estaba terminada en aproximadamente 10 minutos. La DMF se eliminó de la mezcla mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 100°C. Tras permitir que los residuos de la destilación se enfriasen ligeramente, se añadió tolueno (137 g). La disolución se agitó a 75-80°C durante 5 minutos, y entonces se añadió agua caliente (263,6 g), manteniendo la temperatura de la mezcla por encima de 70°C. La mezcla bifásica se agitó a 80°C durante 30 minutos, después sedimentó y se separó. La disolución toluénica (229,1 g) contenía (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (41,7% p/p, 97,1% de teoría).

j) Acoplamiento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 5,0 % en moles de DABCO añadido antes de 2-cianofenol. Se añadió (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo el último.

Una suspensión agitada de carbonato de potasio (51,6 g a 98% p/p, 0,37 moles) y DMF (80 g) se calentó hasta 60°C. Se añadieron DABCO (1,41 g a 97% p/p, 0,012 moles), una disolución de 2-cianofenol (32,8 g a 97,5% p/p, 0,27 moles) en DMF (32,8 g), y (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,0 g a 98,0% p/p, 0,244 moles), con un intervalo de 5 minutos entre cada adición. La mezcla se calentó hasta 80°C (la exotermia elevó la temperatura hasta 84°C). La reacción estaba terminada en aproximadamente 20 minutos. La DMF se eliminó de la mezcla mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 100°C. Tras permitir que los residuos de la destilación se enfriasen ligeramente, se añadió tolueno (134,8 g). La disolución se agitó a 75-80°C durante 5 minutos y después se añadió agua caliente (259,4 g), manteniendo la temperatura de la mezcla por encima de 70°C. La mezcla bifásica se agitó a 80°C durante 30 minutos, después sedimentó y se separó. La disolución toluénica (225,6 g) contenía (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (43,79% p/p, 100% de teoría).

k) Acoplamiento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en DMF con 5,0 % en moles de DABCO añadido antes de 2-cianofenol. El carbonato de potasio se añadió el último.

Una disolución agitada de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (80,0 g a 98,0% p/p, 0,244 moles) en DMF (80 g) se calentó hasta 60°C. Se añadieron DABCO (1,41 g a 97% p/p, 0,012 moles), una disolución de 2-cianofenol (32,8 g a 97,5% p/p, 0,27 moles) en DMF (32,8 g) y carbonato de potasio (51,6 g a 98% p/p, 0,37 moles), con un intervalo de 5 minutos entre cada adición. La mezcla se calentó hasta 80°C. La reacción estaba terminada en 4 horas. La DMF se eliminó de la mezcla mediante destilación a vacío hasta una temperatura máxima de 100°C. Tras permitir que los residuos de la destilación se enfriasen ligeramente, se añadió tolueno (134,8 g). La disolución se agitó a 75-80°C durante 5 minutos y después se añadió agua caliente (259,4 g), manteniendo la temperatura de la mezcla por encima de 70°C. La mezcla bifásica se agitó a 80°C durante 30 minutos, después sedimentó y se separó. La disolución toluénica (226,6 g) contenía (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (37,95% p/p, 87,4% de teoría).

l) Acoplamiento de (E)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 40,0 % en moles de DABCO añadido después de 2-cianofenol.

A acetato de isopropilo (20,6 g) a 40°C se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (32,8 g a 98% p/p, 0,1 moles). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió carbonato de potasio (14,1 g a 98% p/p, 0,1 moles). Se añadió más acetato de isopropilo (0,8 g) (para movilizar la suspensión). Después de agitar durante otros 10 minutos a 40°C, se añadió 2-cianofenol (12,2 g a 97,5% p/p, 0,1 moles). 10 minutos más tarde se añadió DABCO (4,61 g a 97% p/p, 0,04 moles). La mezcla se agitó a 40°C (la exotermia llevó la temperatura hasta 45°C). La reacción estaba terminada después de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se diluyó con acetato de isopropilo (13,7 g) y tolueno (24,5 g). La temperatura se elevó hasta 65°C y después se añadió agua caliente (106,2 g). La mezcla bifásica se agitó a 75°C durante 30 minutos y después sedimentó y se separó. La fase orgánica (107,6 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (36,5% p/p), 97,5% de teoría.

m) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 40,0 % en moles de DABCO añadido antes de 2-cianofenol.

A acetato de isopropilo (20,6 g) a 40°C, se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (32,8 g a 98% p/p, 0,1 moles). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió carbonato de potasio (14,1 g a 98% p/p, 0,1 moles) junto con otra carga de acetato de isopropilo (0,8 g). Después de agitar durante otros 10 minutos a 40°C, se añadió DABCO (4,61 g a 97% p/p, 0,04 moles) y después, tras 10 minutos, se cargó 2-cianofenol (12,2 g a 97,5% p/p, 0,1 moles). La mezcla se agitó a 40°C (la exotermia llevó la temperatura hasta 45°C). La reacción estaba terminada después de aproximadamente 20-30 minutos. Se añadieron acetato de isopropilo (13,7 g) y tolueno (24,5 g), y la mezcla se calentó hasta 60-65°C antes de cargar agua caliente (106,2 g). La mezcla bifásica se agitó a 75°C durante 30 minutos y después sedimentó y se separó. La fase orgánica (94,7 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (40,2% p/p), 94,5% de teoría.

n) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en acetato de isopropilo con 40,0 % en moles de DABCO y disolvente extra añadido antes de 2-cianofenol.

A acetato de isopropilo (20,6 g) a 40°C, se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (32,8 g a 98% p/p, 0,1 moles). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió carbonato de potasio (14,1 g a 98% p/p, 0,1 moles) junto con otra carga de acetato de isopropilo (0,8 g). Después de agitar durante otros 10 minutos a 40°C, se añadió DABCO (4,61 g a 97% p/p, 0,04 moles), seguido de acetato de isopropilo (30,9 g) y después, tras 10 minutos, se cargó 2-cianofenol (12,2 g a 97,5% p/p, 0,1 moles). La reacción se mantuvo a 40°C durante 105 minutos en cuyo momento el análisis mediante GC mostró que quedaba 62% por área de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas y después a 40°C durante 105 minutos, la reacción se había detenido. Se realizó otra carga de carbonato de potasio (7,04 g a 98% p/p, 0,05 moles), y la agitación se continuó durante 160 minutos, teniendo lugar otra muy poca reacción. El análisis mediante GC mostró que quedaba 40% del área de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo.

o) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en ciclohexanona con 2,5% en moles de DABCO añadido después de 2-cianofenol pero antes de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo.

Se calentó ciclohexanona (198,2 g) hasta 100°C, con agitación, y se añadió 2-cianofenol (24,4 a 97,5% p/p, 0,2 moles). Después de 10 minutos, se añadió carbonato de potasio (70,4 a 98% p/p, 0,5 moles). La mezcla se agitó durante 10 minutos, durante cuyo tiempo se observó formación de espuma y de gas. Entonces se añadieron DABCO (0,289 g a 97% p/p, 0,0025 moles) y (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (32,8 g a 98% p/p, 0,1 moles) a intervalos 10 minutos. La reacción se agitó a 100°C durante 80 minutos. La temperatura se ajustó hasta 80°C, y se añadió agua caliente (106,2 g) manteniendo la temperatura por encima de 70°C. La mezcla se agitó a 75°C durante 30 minutos, y después sedimentó y la fase acuosa se separó. La disolución ciclohexanónica (255,3 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (15,2% p/p), 96,3% de teoría.

p) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en ciclohexanona con 2,5% en moles de DABCO añadido antes de 2-cianofenol pero después de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo

Se calentó ciclohexanona (198,2 g) hasta 100°C, con agitación, y se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (32,8 g a 98% p/p, 0,1 moles). Después de agitar durante 10 minutos se introdujo DABCO (0,289 g a 97% p/p, 0,0025 moles), y la agitación se continuó durante 10 minutos antes de añadir carbonato de potasio (70,4 a 98% p/p, 0,5 moles). Después de agitar durante otros 10 minutos a 100°C, se añadió 2-cianofenol (24,4 a 97,5% p/p, 0,2 moles). La reacción se agitó a 100°C durante 15 horas. La temperatura se ajustó hasta 80°C, y se añadió agua caliente (106,2 g), manteniendo la temperatura por encima de 70°C. La mezcla se agitó a 75°C durante 30 minutos, y después sedimentó y la fase acuosa se separó. La disolución ciclohexanónica (256,5 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (11,8% p/p), 75,1% de teoría.

q) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en tolueno con 10% en moles de DABCO añadido después de 2-cianofenol y con DBU como la base.

Se agitó tolueno (40,8 g) y se calentó hasta 70°C. Se añadieron DABCO (0,85 g a 98% p/p, 0,007 moles) y 2-cianofenol (9,9 g a 97,5% p/p, 0,08 moles) a intervalos de 10 minutos. Después de otros 10 minutos, se añadió DBU (13,8 g a 98% p/p, 0,09 moles) durante 5 minutos (exotermia hasta 74°C). Después de agitar durante otros 10 minutos, se añadió (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (24,2 g a 98% p/p, 0,074 moles) y la reacción se agitó a 70°C durante 60 minutos (la reacción estaba terminada en 30 minutos). Se añadió agua caliente (75°C) (78,3 g), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 70-75°C, después sedimentó y la fase acuosa se separó. Se aplicó un segundo lavado con agua (78,3 g) de la misma manera. La fase toluénica (73,1 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (38,6% p/p), 94,7% de teoría.

r) Acoplamiento de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo con 2-cianofenol en tolueno con 10% en moles de DABCO añadido antes de 2-cianofenol y con DBU como la base.

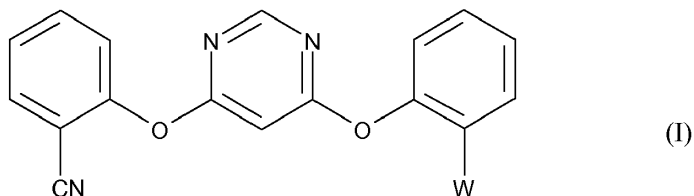
Se agitó tolueno (40,8 g) y se calentó hasta 70°C. Se añadieron (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (24,2 g a 98% p/p, 0,074 moles), DABCO (0,85 g a 98% p/p, 0,007 moles) y 2-cianofenol (9,9 g a 97,5% p/p, 0,08 moles) a intervalos de 10 minutos, manteniendo la temperatura a 70°C. Después de otros 10 minutos, se añadió DBU (13,8 g a 98% p/p, 0,09 moles) a lo largo de 5,5 minutos. Durante la adición, la temperatura subió hasta 78°C y se aplicó enfriamiento para mantener 70°C. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 90 minutos (todavía 35,8% del área de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo sin reaccionar mediante análisis de GC). La temperatura de la reacción se elevó hasta 80°C y la agitación se continuó durante otros 90 minutos, en cuyo momento la reacción todavía no estaba terminada (14,2% del área de (*E*)-2-{2-[6-cloropirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo sin reaccionar mediante análisis de GC). La temperatura se elevó hasta 100°C, y la agitación se continuó durante otros 60 minutos para terminar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 70°C antes de añadir agua caliente (75°C) (78,3 g). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 70-75°C, después sedimentó y la fase acuosa se separó. Se aplicó un segundo lavado con agua (78,3 g) de la misma manera. La fase toluénica (66,6 g) contenía (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (32,8% p/p), 73,3% de teoría.

Se puede observar de los resultados anteriores que, en todos los casos, cuando el DABCO se mezcla con el compuesto de fórmula II en ausencia de 2-cianofenol, disminuye el rendimiento de producto y a menudo se incrementa el tiempo de reacción cuando se compara con una reacción llevada a cabo en las mismas condiciones pero en la que el DABCO no se mezcla con el compuesto de fórmula II en ausencia de 2-cianofenol. Compárense, por ejemplo, el ejemplo (a) con cualquiera de (b), (c) y (d); el ejemplo (f) con (e); los ejemplos (h) y (k) con cualquiera de (g), (i) y (j); el ejemplo (m) con (l); el ejemplo (p) con (o); y el ejemplo (r) con (q). Además, también se pueden observar los beneficios de controlar las condiciones de reacción para evitar que DABCO y el compuesto de fórmula II reaccionen físicamente. Compárense, por ejemplo, (m) en el que, aunque DABCO se añade al compuesto de fórmula II en ausencia de 2-cianofenol, solamente es capaz de reaccionar lentamente con el compuesto de fórmula II debido a la baja solubilidad del sistema, con (n) en el que la solubilidad se ha incrementado: en este último, una proporción significativa del material de partida está sin reaccionar después de 16 horas.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas y sus ejemplos, el alcance de la presente invención no está limitado solamente a esas realizaciones descritas. Como será manifiesto para las personas expertas en la técnica, se pueden realizar modificaciones y adaptaciones a la invención descrita anteriormente sin separarse del espíritu y alcance de la invención, que se define y circunscribe por las reivindicaciones anejas. Todas las publicaciones citadas aquí se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los fines en el mismo grado como si cada publicación individual se indicase específica e individualmente a lo así incorporado como referencia.

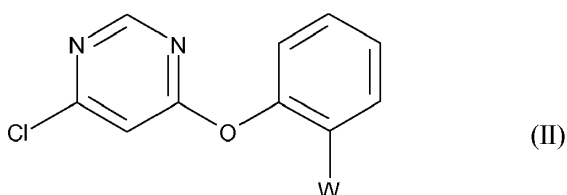
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



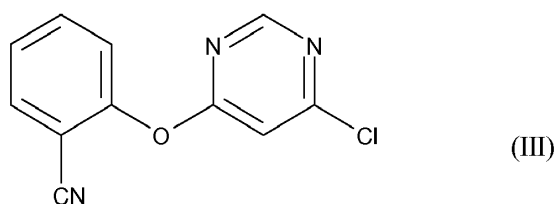
que comprende

5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



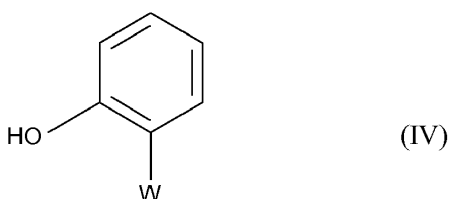
con 2-cianofenol, o una sal del mismo, en presencia de entre 0,1 y 40% en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, o

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III):



10

con un compuesto de fórmula (IV):



o una sal del mismo, en presencia de entre 0,1 y 40% en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;

15

en las que W es el grupo (*E*)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3)=CHOCH_3$ o el grupo 2-(3,3-dimetoxi)propanoato de metilo $C(CO_2CH_3)CH(OCH_3)_2$, o una mezcla de los dos grupos; con la condición de que, cuando se use entre 0,1 y 2% en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano no se añada el último, y en el que el procedimiento se lleva a cabo:

20

i) añadiendo 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (II) o al compuesto de fórmula (III), y añadiendo entonces 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;

ii) añadiendo 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) a 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, y añadiendo entonces el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);

iii) añadiendo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano a 2-cianofenol o al compuesto de fórmula (IV) y añadiendo entonces el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);

25

iv) añadiendo el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) a 2-cianofenol o al compuesto de fórmula (IV), y añadiendo entonces 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;

- v) proporcionando una mezcla del compuesto de fórmula (II) o del compuesto de fórmula (III) con 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), y añadiendo entonces 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
- vi) proporcionando una mezcla de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano con 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), y añadiendo entonces el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);
- 5 vii) añadiendo una mezcla de 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) a 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; o
- viii) añadiendo una mezcla de 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano al compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III);
- 10 ix) añadiendo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano a una disolución ácida del compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III) en la que está presente suficiente ácido para convertir todo el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano en una sal, y añadiendo entonces 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), con la condición de que el aceptor de ácido no se añada antes del 2-cianofenol o la reacción entre la sal de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y el aceptor de ácido sea lenta;
- 15 x) mezclando una sal ácida de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, ya sea como un sólido o una sal preformada mediante la reacción de ácido y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, al compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (III), y añadiendo entonces 2-cianofenol o el compuesto de fórmula (IV), con la condición de que la base no se añada antes del 2-cianofenol o la reacción entre la sal de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y el aceptor de ácido sea lenta;
- 20 xi) mezclando 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano con un compuesto de fórmula (I) o fórmula (III), en el que ambos componentes están en estado sólido, o un componente es insoluble o parcialmente soluble en el disolvente o diluyente usado.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, que se lleva a cabo en presencia de entre 0,5 y 5% en moles de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, que se lleva a cabo en un disolvente o diluyente inerte.
- 25 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente o diluyente inerte es metil isobutil cetona, ciclohexanona, *N,N*-diisopropiletilamina, tolueno, acetato de isopropilo, o *N,N*-dimetilformamida.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente o diluyente inerte es *N,N*-dimetilformamida.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se lleva a cabo en presencia de un aceptor de ácido.
- 30 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el aceptor de ácido es carbonato de potasio o carbonato de sodio.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 120°C.