

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 281**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/52 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2009** **E 12000829 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016** **EP 2450353**

54 Título: **Método para producir un compuesto de pirimidina**

30 Prioridad:

18.04.2008 JP 2008108898

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

29.11.2016

73 Titular/es:

**ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (100.0%)
3-15, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi
Osaka 550-0002, JP**

72 Inventor/es:

**MURAI, SHIGEO;
KOTO, RYOJI;
YOSHIZAWA, HIROSHI;
OHSHIMA, TAKESHI;
MURAKAMI, KATSUYOSHI;
AWAZU, TAKAO;
JONISHI, HISAYOSHI;
ANDO, TAKAYOSHI;
NAKAMURA, TADASHI;
ADACHI, NORIO y
ISOGAI, AKIHIKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 592 281 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

Método para producir un compuesto de pirimidina5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto para un ingrediente activo para agentes químicos agrícolas.

10 **Técnica anterior**

Cada uno de los Documentos de Patente 1 y 2 describe un herbicida que contiene un compuesto de piridin-sulfonamida. Los ejemplos de cada documento describen un método para producir un compuesto de pirimidina como compuesto intermedio para su producción, pero no existe ninguna descripción sobre un método que se lleve a cabo en presencia de un compuesto de piridina. El documento US 5494886A describe 2-piridilsulfonilureas adecuadas como herbicidas y reguladores del crecimiento.

Documentos de la técnica anterior20 **Documentos de patente**

Documento de Patente 1: EP 0232067A2

Documento de Patente 2: EP 0184385A1

25 **Descripción de la invención****Problemas que van a ser resueltos por la invención**

El método para producir un compuesto de sulfonamida descrito en los Documentos de Patente anteriores puede no ser necesariamente satisfactorio, puesto que el funcionamiento tiende a ser complicado, el rendimiento tiende a ser bajo, o probablemente se van a formar sub-productos.

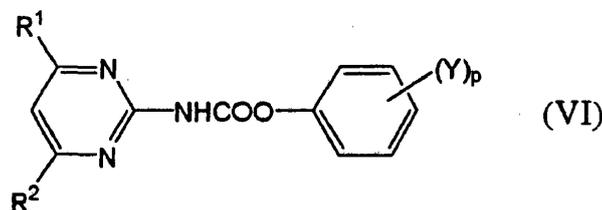
Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un compuesto de sulfonilurea tal como el compuesto de la siguiente fórmula (VIII) que tenga un funcionamiento simple, presente un rendimiento elevado y produzca solamente una pequeña cantidad de sub-productos y que sea útil desde el punto de vista industrial.

Medios para resolver los problemas

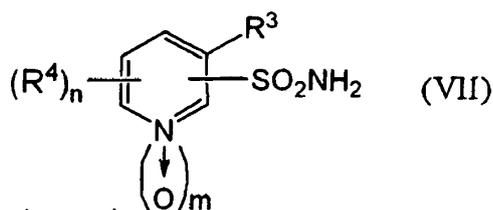
Con respecto al método para producir un compuesto de pirimidina, los autores de la presente invención han encontrado un método que tiene un funcionamiento simple, presenta un rendimiento elevado y produce solamente una pequeña cantidad de sub-productos.

La presente invención proporciona (5) un método que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI):

45

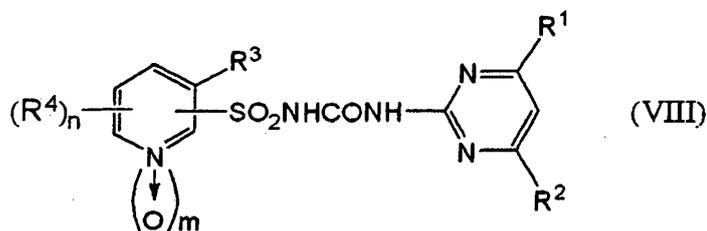


(en donde R^1 , R^2 , Y y p se definen como en la reivindicación 1), con un compuesto representado por la fórmula (VII):

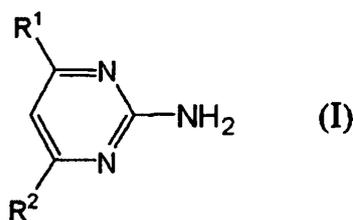


50

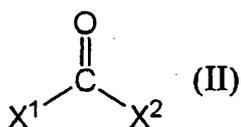
(en donde R^3 , R^4 , n y m se definen como en la reivindicación 1), en presencia de carbonato de potasio para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



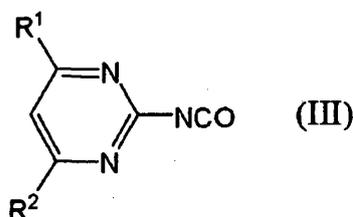
5 (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y m se definen como en la reivindicación 1). (1) Se describe un método que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



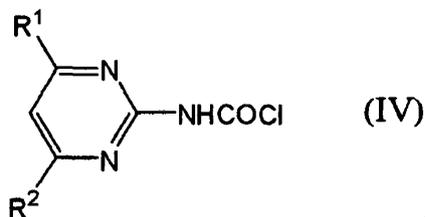
10 (en donde cada uno de R^1 y R^2 es metilo, metoxi o etoxi, y R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí) con un compuesto representado por la fórmula (II):



15 (en donde cada uno de X^1 y X^2 es un átomo de cloro o $-OCCl_3$, y X^1 y X^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí) en presencia de un compuesto de piridina, para producir un compuesto representado por la fórmula (III):



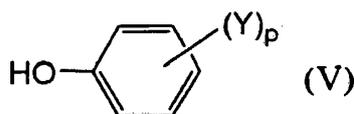
20 (en donde R^1 y R^2 se definen como antes), un compuesto representado por la fórmula (IV):



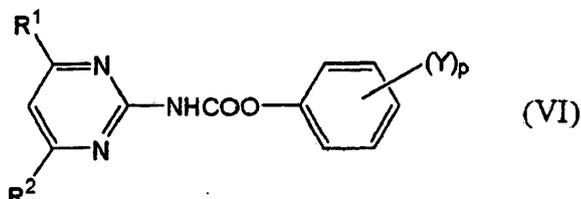
25 (en donde R^1 y R^2 se definen como antes), o su mezcla.

Adicionalmente, también se describe (2) un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) o su mezcla producidos mediante el método definido en el apartado (1) anterior, con un

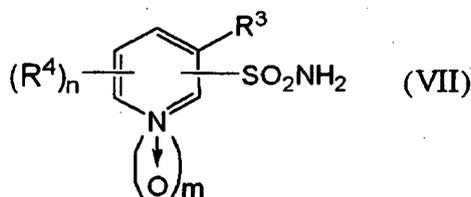
30



5 (en donde Y es alquilo, arilalquilo o halógeno, y p es un número entero de 0 a 3, siempre que cuando p sea al menos 2, la pluralidad de Y puedan ser iguales o diferentes entre sí), para producir un compuesto representado por la fórmula (VI):

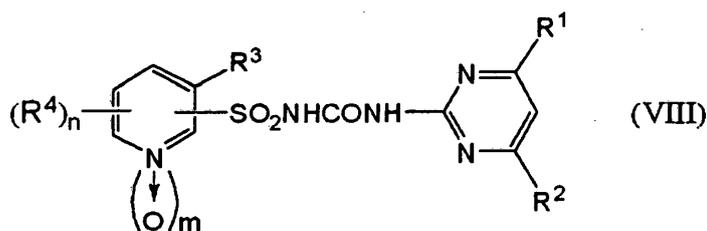


10 (en donde R¹, R², Y y p se definen como antes). Adicionalmente, también se describe (3) un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) o su mezcla producidos mediante el método definido en el apartado (1) anterior, con un compuesto representado por la fórmula (VII):



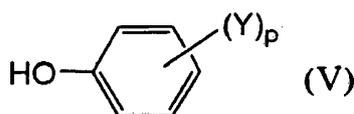
15 (en donde R³ es -CF₃ o -CON(R⁵)R⁶, R⁴ es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o -N(R⁷)R⁸, cada uno de R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo, fenilo o halofenilo, siempre que cuando R⁵ o R⁶ sean un átomo de hidrógeno, el otro es distinto de un átomo de hidrógeno, R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes entre sí, cada uno de R⁷ y R⁸ es un átomo de hidrógeno o alquilo, y R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes entre sí, n es un número entero de 0 a 2, siempre que cuando n sea 2, dos R⁴ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y m es 0 o 1), para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):

20

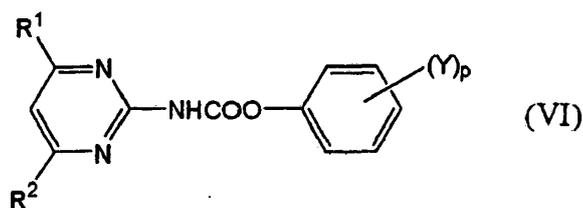


(en donde R¹, R², R³, R⁴, n y m se definen como antes).

30 Adicionalmente, se describe (4) un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) o su mezcla producidos mediante el método definido en el apartado (1) anterior, con un compuesto representado por la fórmula (V):

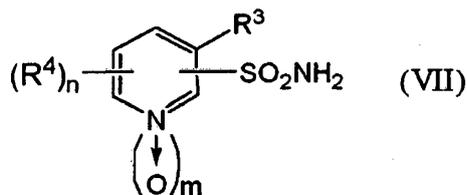


35 (en donde Y y p se definen como antes), para producir un compuesto representado por la fórmula (VI):

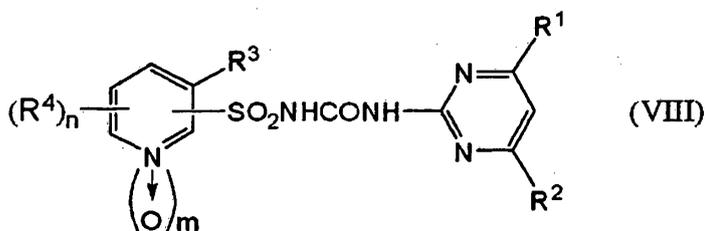


(en donde R¹, R², Y y p se definen como antes), y adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto representado por la fórmula (VII):

5



(en donde R³, R⁴, n y m se definen como antes), para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



10

(en donde R¹, R², R³, R⁴, n y m se definen como antes).

Efectos ventajosos de la invención

15

Por medio de la presente invención, es posible producir el compuesto de la fórmula (VIII) útil como ingrediente activo para agentes químicos agrícolas mediante un método que tiene un funcionamiento simple, presenta un elevado rendimiento y produce solamente una pequeña cantidad de sub-productos.

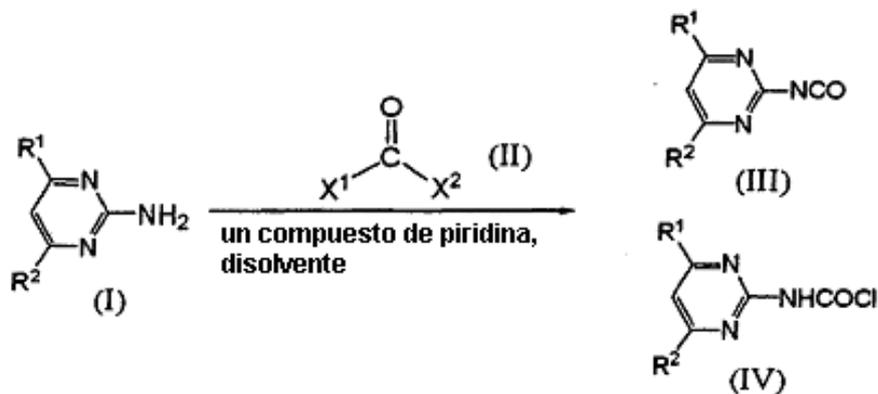
Modo de llevar a cabo la invención

20

A continuación, se describirán con detalle los métodos de producción.

Método de producción (1)

25



En las fórmulas anteriores, R¹, R², X¹ y X² se definen como antes.

En el método de producción (1), los ejemplos específicos del compuesto de fórmula (II) incluyen cloruro de carbonilo (fosgeno), cloroformiato de triclorometilo (difosgeno), carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno), etc. Entre ellos, el

30

preferido es cloruro de carbonilo (fosgeno).

5 En el método de producción (1), la cantidad del compuesto de fórmula (II) que se va a utilizar, no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) es de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 1,25 a 1,75 equivalentes. Aquí, 1 equivalente del compuesto de fórmula (II) corresponde a 1 mol en el caso del cloruro de carbonilo, 0,5 moles en el caso del cloroformiato de triclorometilo, o 1/3 moles en el caso del carbonato de bis(triclorometilo), con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I).

10 En el método de producción (1), el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) se pueden añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se puede preparar de manera preliminar una solución del compuesto de fórmula (II), y el compuesto de fórmula (I) se puede añadir a esto, o se puede preparar de manera preliminar una solución del compuesto de fórmula (I), y el compuesto de fórmula (II) se puede añadir a esto. Preferiblemente, se prepara de manera preliminar una solución del compuesto de fórmula (II), y el compuesto de fórmula (I) se añade a esto.

15 El método de producción (1) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Puede ser, por ejemplo, 1,1,2-tricloroetano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno, nitrobenceno o clorobenceno; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de propilo; un éter tal como éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (THF) o 1,2-dimetoxietano; o un compuesto aromático que contiene nitrógeno tal como piridina o quinolina. En cuanto al disolvente, se pueden seleccionar para su uso uno o más de ellos. Entre estos disolventes, los preferidos puede ser, por ejemplo un hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo aromático, y puede ser más preferido, por ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

20 La cantidad de disolvente que se va a utilizar no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el disolvente es de 3 a 30 partes en peso, preferiblemente de 10 a 25 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

30 El método de producción (1) se lleva a cabo en presencia de un compuesto de piridina. El compuesto de piridina no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero puede ser, por ejemplo, piridina sustituida con alquilo, piridina sustituida con amino, piridina sustituida con alquilamino, piridina sustituida con alquilo y amino, o piridina. En un caso en el que se va a utilizar un compuesto de piridina que tiene sustituyentes, el número de sustituyentes en el compuesto de piridina puede ser de 1 a 5, y la posición de tal sustituyente puede ser en cualquiera de las posiciones 2 a 6 de la piridina. En cuanto al compuesto de piridina, se pueden seleccionar adecuadamente uno o más de los mismos. Entre tales compuestos de piridina, los preferidos pueden ser, por ejemplo, una piridina sustituida con alquilo, o piridina, y pueden ser más preferidos, por ejemplo, piridina sustituida con metilo o etilo, o piridina. Pueden ser adicionalmente preferidos, por ejemplo, 3-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, o piridina, y puede ser aún más preferidos, por ejemplo 3-metilpiridina, o piridina.

40 La cantidad del compuesto de piridina que se va a utilizar no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, o porque el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) o su mezcla obtenidos mediante el método de producción (1) pueden ser utilizados a veces continuamente en el siguiente método de producción (2), (3) o (4) sin purificación, pero normalmente, el compuesto de piridina es de 0,05 a 3,0 moles, preferiblemente de 0,075 a 2,75 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I).

50 Aquí, el compuesto de piridina se puede añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se puede añadir antes o después de la adición del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) y el disolvente, o se puede añadir simultáneamente con uno cualquiera de ellos o todos ellos. Preferiblemente, el compuesto de piridina se puede añadir después de mezclar el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II).

55 El método de producción (1) se puede llevar a cabo en presencia de un compuesto alcalino, según requiera el caso. En tal caso, se pueden obtener resultados preferidos de manera que mejore el rendimiento, y se pueda suprimir la formación de sub-productos. El compuesto alcalino puede ser, por ejemplo, una amina alifática lineal o cíclica tal como trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, tri-butilamina secundaria, triisobutilamina, tri-butilamina terciaria, dietilisopropilamina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina o N-metilpiperidina; una amina aromática tal como N,N-dimetilanilina; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de bario o carbonato de calcio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU); 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno (DBN); o quinolina. En cuanto al compuesto alcalino, se pueden seleccionar para su uso uno o más de los mismos, Entre ellos, un compuesto alcalino preferido puede ser, por ejemplo, una amina alifática lineal o cíclica. Puede ser más preferida, por ejemplo, trietilamina.

La cantidad del compuesto alcalino que se va a utilizar no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, o porque el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) o su mezcla obtenidos mediante el método de producción (1) se pueden utilizar continuamente en el siguiente método de producción (2), (3) o (4) sin purificación, pero normalmente el compuesto alcalino es de 0,1 a 7,0 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 5,5 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de fórmula (I). Aquí, 1 equivalente del compuesto alcalino corresponde a 1 mol en el caso del un compuesto alcalino monovalente tal como trietilamina, o corresponde a 0,5 moles en el caso de un compuesto alcalino bivalente tal como carbonato de sodio.

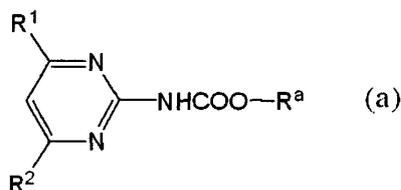
Adicionalmente, el compuesto alcalino se puede añadir y mezclar en un orden opcional.

Por ejemplo, se puede añadir antes o después de la adición del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II), el disolvente y el compuesto de piridina, o se puede añadir simultáneamente con cualquiera de ellos o todos ellos. Preferiblemente, el compuesto alcalino se puede añadir simultáneamente con el compuesto de piridina.

La temperatura de reacción para el método de producción (1) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, y opcionalmente se puede llevar a cabo calentando o enfriando. Normalmente, la reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de 0 a 50°C, preferiblemente de 10 a 40°C.

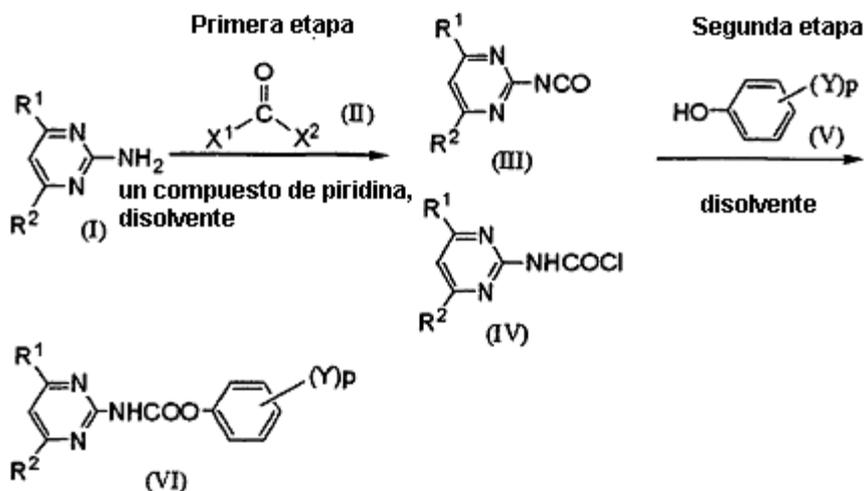
El tiempo de reacción para el método de producción (1) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, es de un minuto a 24 horas, preferiblemente de un minuto a 3 horas.

La formación del compuesto de fórmula (III) o (IV) en el método de producción (1) se puede confirmar, por ejemplo, de tal manera que se toma una muestra de una porción de la mezcla de reacción, y el compuesto de fórmula (III) o (IV) como producto de reacción se hace reaccionar con un alcohol tal como metanol, etanol o propanol para obtener un carbamato de alquilo representado por la fórmula (a):



(en donde R¹ y R² se definen como antes, y R^a es alquilo), que se detecta mediante cromatografía líquida. Específicamente, esto se puede confirmar por medio de la proporción de picos entre el compuesto de fórmula (I) como materia prima y el carbamato de alquilo anterior.

Método de producción (2)



En las fórmulas anteriores, R¹, R², X¹, X², Y y p se definen como antes.

Los ejemplos específicos de Y incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario, bencilo, un átomo de cloro, etc.

5 La primera etapa del método de producción (2) se lleva a cabo de acuerdo con el método de producción (1) anteriormente descrito.

10 En la segunda etapa del método de producción (2), la cantidad del compuesto de fórmula (V) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el compuesto de fórmula (V) es de 1,0 a 3,0 moles, preferiblemente de 1,0 a 1,75 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I).

15 En la segunda etapa del método de producción (2), el compuesto de fórmula (III) o (IV) y el compuesto de fórmula (V) se pueden añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se prepara de manera preliminar una mezcla del compuesto de fórmula (V) y el disolvente, y la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa se puede añadir a esto sin purificación, o se puede añadir a la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa, el compuesto de fórmula (V) tal como está, o después de preparar de manera preliminar una mezcla del compuesto de fórmula (V) y el disolvente. Preferiblemente, a la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa, se le puede añadir el compuesto de fórmula (V) sin que esté mezclado con un disolvente.

20 La segunda etapa del método de producción (2) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Por ejemplo, se pueden mencionar los ilustrados en el método de producción (1) anterior. Se pueden seleccionar adecuadamente uno o más de ellos para su uso como disolvente. Entre estos disolventes, los preferidos pueden ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo aromático, y los más preferidos pueden ser cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

30 La cantidad de disolvente no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el disolvente es de 3 a 30 partes en peso, preferiblemente de 10 a 25 partes en peso, con respecto a 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

35 La segunda etapa del método de producción (2) se puede llevar a cabo en presencia de un compuesto de piridina, un compuesto alcalino o ambos, según requiera el caso. La segunda etapa del método de producción (2) se puede llevar a cabo después de la primera etapa en condiciones tales que todavía quede el compuesto de piridina utilizado en la primera etapa o el compuesto alcalino utilizado según requiera el caso. En caso contrario, la segunda etapa del método de producción (2) se puede llevar a cabo añadiendo un compuesto de piridina o un compuesto alcalino. El compuesto de piridina y el compuesto alcalino no se pueden definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero por ejemplo, se pueden mencionar aquellos ilustrados en el método de producción (1) descrito anteriormente. Uno o más de ellos se pueden seleccionar adecuadamente para su uso como compuesto de piridina o compuesto alcalino. Entre tales compuestos de piridina, pueden ser preferidos, por ejemplo, una piridina sustituida con alquilo, o piridina, pueden ser más preferidos, por ejemplo, piridina sustituida con metilo o etilo, o piridina, pueden ser adicionalmente preferidos, por ejemplo, 3-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina o piridina, y pueden ser aún adicionalmente preferidos, por ejemplo, 3-metilpiridina o piridina. Entre los compuestos alcalinos, pueden ser preferidos, por ejemplo, una amina alifática lineal o cíclica, puede ser adicionalmente preferida, por ejemplo, trietilamina.

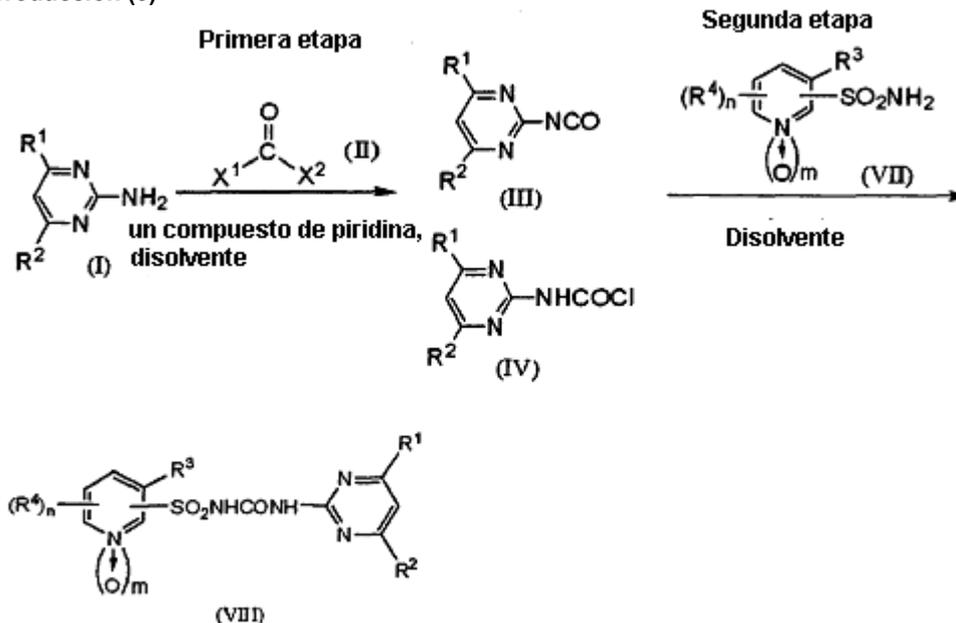
45 La cantidad de compuesto de piridina o compuesto alcalino no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, la cantidad de cada uno del compuesto de piridina y el compuesto alcalino, o su cantidad total, es de 0,1 a 3,5 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 3,25 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de fórmula (I).

50 Adicionalmente, el compuesto de piridina o el compuesto alcalino se pueden añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se pueden añadir antes y después de la adición del compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (V) y el disolvente, o se pueden añadir simultáneamente con uno cualquiera de ellos o todos ellos. Adicionalmente, el compuesto de piridina y/o el compuesto alcalino se pueden añadir en la primera etapa y se pueden utilizar tal como están sin una adición más en la segunda etapa.

60 La temperatura de reacción para la segunda etapa del método de producción (2) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, y opcionalmente se puede llevar a cabo calentando o enfriando. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de 0 a 100°C, preferiblemente de 40 a 80°C.

El tiempo de reacción para la segunda etapa del método de producción (2) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, es de un minuto a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

Método de producción (3)



En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y m se definen como antes.

- 5 La primera etapa del método de producción (3) se lleva a cabo de acuerdo con el método de producción (1) anteriormente descrito.

10 En la segunda etapa del método de producción (3), la cantidad del compuesto de fórmula (VII) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el compuesto de fórmula (VII) es de 0,9 a 3,0 moles, preferiblemente de 0,9 a 1,1 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I).

15 En la segunda etapa del método de producción (3), el compuesto de fórmula (III) o (IV) y el compuesto de fórmula (VII) se pueden añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se puede preparar de manera preliminar una mezcla del compuesto de fórmula (VII) y el disolvente, y la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa se puede añadir a esto sin purificación, o a la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa, se le puede añadir el compuesto de fórmula (VII) tal como está, o después de preparar de manera preliminar una mezcla del compuesto de fórmula (VII) y el disolvente. Preferiblemente, una mezcla del compuesto de fórmula (VII) y el disolvente se puede preparar de manera preliminar, y la mezcla de reacción obtenida en la primera etapa se puede añadir a esto sin purificación.

20

25 La segunda etapa del método de producción (3) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Por ejemplo, se pueden mencionar aquellos descritos en el método de producción (1). Se pueden seleccionar adecuadamente uno o más de ellos para su uso como disolvente. Entre estos disolventes, los preferidos pueden ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo aromático, y pueden ser más preferidos, por ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

30 La cantidad de disolvente no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el disolvente es de 3 a 35 partes en peso, preferiblemente de 13 a 30 partes en peso, con respecto a 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

35 La segunda etapa del método de producción (3) se puede llevar a cabo en presencia de un compuesto de piridina, un compuesto alcalino o ambos, según requiera el caso. La segunda etapa del método de producción (3) se puede llevar a cabo después de la primera etapa en condiciones tales que todavía quede compuesto de piridina utilizado en la primera etapa o compuesto alcalino utilizado según requiera el caso. En caso contrario, la segunda etapa del método de producción (3) se puede llevar a cabo añadiendo un compuesto de piridina o un compuesto alcalino. El compuesto de piridina y el compuesto alcalino no se pueden definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero por ejemplo, se pueden mencionar aquellos ilustrados en el método de producción (1) anteriormente descrito. Se pueden seleccionar adecuadamente uno o más de ellos para su uso como compuesto de piridina o compuesto alcalino. Entre tales compuestos de piridina, pueden ser preferidos, por ejemplo, una piridina sustituida con alquilo, o piridina, pueden ser más preferidos,

40

por ejemplo, piridina sustituida con metilo o etilo, o piridina, pueden ser adicionalmente preferidos, por ejemplo, 3-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina o piridina, y pueden ser aún más preferidos, por ejemplo, 3-metilpiridina o piridina, puede ser adicionalmente preferido 3-metilpiridina. Entre los compuestos alcalinos, se pueden preferir, por ejemplo, una amina alifática lineal o cíclica, puede ser más preferida, por ejemplo, trietilamina.

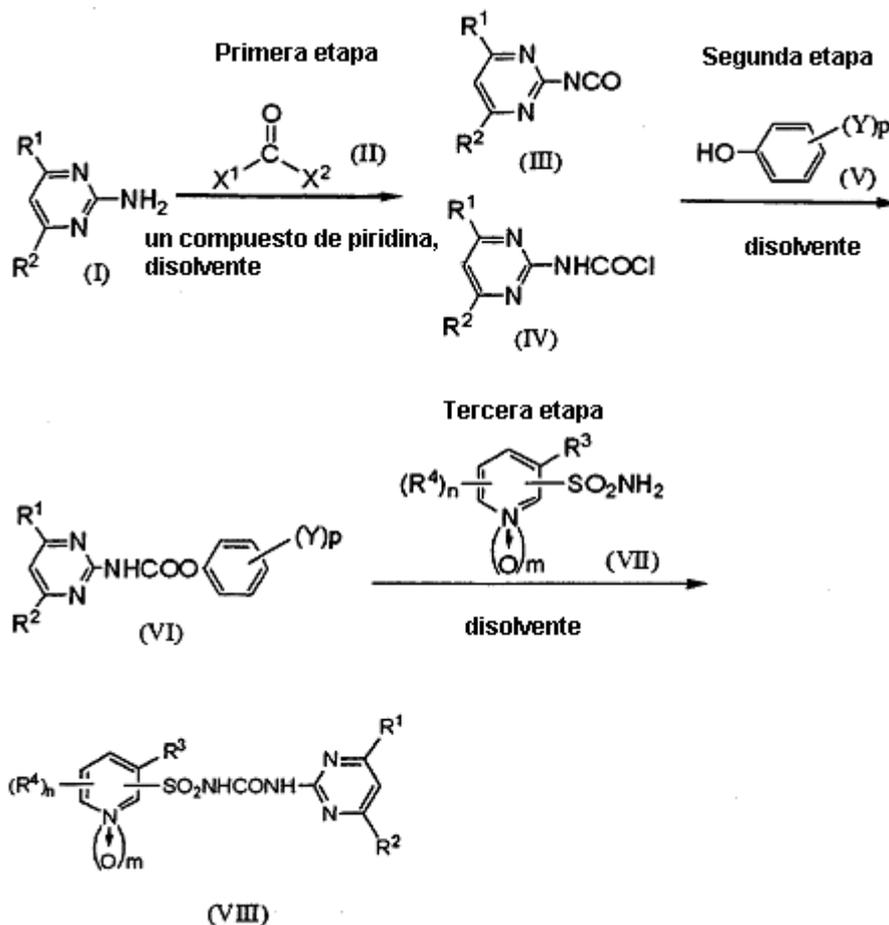
La cantidad del compuesto de piridina o el compuesto alcalino no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, la cantidad de cada uno del compuesto de piridina y el compuesto alcalino o su cantidad total, es de 2,0 a 8,5 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 7,5 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de fórmula (I).

Adicionalmente, el compuesto de piridina o el compuesto alcalino se pueden añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se pueden añadir antes y después de la adición del compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (VII) y el disolvente, o se pueden añadir simultáneamente con uno cualquiera de ellos o todos ellos. Adicionalmente, el compuesto de piridina y/o el compuesto alcalino se pueden añadir en la primera etapa y se pueden utilizar como están sin más adición en la segunda etapa. Preferiblemente, el compuesto de piridina y/o el compuesto alcalino se pueden añadir en la primera etapa y se pueden utilizar como están si más adición en la segunda etapa.

La temperatura de reacción para la segunda etapa del método de producción (3) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, y opcionalmente se puede llevar a cabo calentando o enfriando. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de 0 a 50°C, preferiblemente de 10 a 40°C.

El tiempo de reacción para la segunda etapa del método de producción (3) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, es de un minuto a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

Método de producción (4)



En las fórmulas anteriores, R¹, R², R³, R⁴, Y, p, n y m se definen como antes.

La primera etapa del método de producción (4) se lleva a cabo de acuerdo con el método de producción (1) anteriormente descrito, y la segunda etapa se lleva a cabo de acuerdo con el método de producción (2) anteriormente descrito.

5 En la tercera etapa del método de producción (4), la cantidad del compuesto de fórmula (VII) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el compuesto de fórmula (VII) es de 0,9 a 3,0 moles, preferiblemente de 0,9 a 1,1 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I).

10 En la tercera etapa del método de producción (4), el compuesto de fórmula (VI) o (VII) se pueden añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, una mezcla del compuesto de fórmula (VII) y el disolvente se puede preparar de manera preliminar, y una mezcla de un disolvente y el compuesto de fórmula (VI) obtenida mediante una operación de separación de líquido de la mezcla de reacción obtenida en la segunda etapa se puede añadir a esto, o a una mezcla de un disolvente y el compuesto de fórmula (VI) obtenida mediante una operación de separación de líquido de la mezcla de reacción obtenida en la segunda etapa, se le puede añadir el compuesto de fórmula (VII) como está, o después de preparar de manera preliminar una mezcla del compuesto de fórmula (VII) y un disolvente. Preferiblemente, a una mezcla de un disolvente y el compuesto de fórmula (VI) obtenida mediante una operación de separación de líquido de la mezcla de reacción obtenida en la segunda etapa, se le puede añadir el compuesto de fórmula (VII) sin estar mezclado con un disolvente.

20 La tercera etapa del método de producción (4) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Por ejemplo, se pueden mencionar aquellos ilustrados en el método de producción (1) anterior. Uno o más de ellos se pueden seleccionar adecuadamente para su uso como disolvente. Entre estos disolventes, puede ser preferido, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo aromático, y puede ser más preferido, por ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

25 La cantidad de disolvente no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, el disolvente es de 3 a 30 partes en peso, preferiblemente de 10 a 25 partes en peso, con respecto a 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

La tercera etapa del método de producción (4) se puede llevar a cabo en presencia de un compuesto alcalino.

35 La tercera etapa del método de producción (4) se puede llevar a cabo siguiendo la primera o segunda etapas en condiciones tales que todavía quede el compuesto de piridina. En caso contrario, la tercera etapa del método de producción (4) se lleva a cabo añadiendo el compuesto alcalino. El compuesto alcalino es carbonato de potasio adicionalmente. Adicionalmente, en el caso en el que el compuesto alcalino sea sólido a la temperatura ambiente, éste se puede pulverizar y utilizarlo en forma de un polvo fino, según requiera el caso, por medio de lo cual se puede mejorar la reactividad, y se puede mejorar el rendimiento, siendo esto adicionalmente preferido.

40 La cantidad del compuesto alcalino que se va a utilizar no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, la cantidad de cada uno del compuesto alcalino es de 0,5 a 4,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,2 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de fórmula (I).

45 Adicionalmente, el compuesto alcalino se puede añadir y mezclar en un orden opcional. Por ejemplo, se puede añadir antes y después de la adición del compuesto de fórmula (VI), el compuesto de fórmula (VII) y el disolvente, o se pueden añadir simultáneamente con uno cualquiera de ellos o todos ellos. Adicionalmente, el compuesto alcalino se puede añadir en la primera etapa y se puede utilizar en la segunda o tercera etapa sin más adición.

50 La temperatura de reacción para la tercera etapa del método de producción (4) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, y opcionalmente se puede llevar a cabo calentando o enfriando. Normalmente, la reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de 0 a 100°C, preferiblemente de 40 a 80°C.

55 El tiempo de reacción para la tercera etapa del método de producción (4) no se puede definir generalmente debido a diferencias en las materias primas, el tipo de disolvente o las condiciones de reacción, pero normalmente, es de un minuto a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

60 A continuación, se describirán realizaciones de la presente invención, pero se debe entender que la presente invención no está, en modo alguno, limitada a las mismas.

(a) Un método del método para la producción del compuesto de fórmula (VIII), que comprende hacer

reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII), como se define en la reivindicación 1.

(b) Un método del método de producción (a) anterior, en donde se utiliza carbonato de potasio en forma de polvo fino.

5 (c) Un método del método de producción (a) anterior, en donde R¹ y R² son metoxi simultáneamente.

(d) Un método del método de producción (a) anterior, en donde R¹ y R² son metoxi simultáneamente, R³ es dimetilaminocarbonilo o trifluorometilo, y cada uno de n y m es 0.

EJEMPLOS

10 A continuación, se describirán los Ejemplos de la presente invención y los Ejemplos de Referencia, pero se debe entender que la presente invención no está en modo alguno restringida por los mismos.

15 A continuación, se describirán los Ejemplos de los métodos de producción.

Aquí, RMN H¹ es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón, y se proporcionarán los datos medidos del desplazamiento químico δ utilizado para la identificación de los compuestos. Las mediciones se llevaron a cabo utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente.

20 Adicionalmente, GC/MS representa cromatografía de gas/espectroscopía de masas; m/z representa el valor masa/carga; EI representa un método de ionización de electrones; LC/MS representa cromatografía líquida/espectrometría de masas; FAB representa bombardeo por átomos rápidos; y se proporcionarán los respectivos datos medidos utilizados para la identificación de los compuestos.

25 EJEMPLO 1 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos (en adelante reactor A), se introdujeron 410 g de una solución al 14,4% en peso de cloruro de carbonilo/1,2-dicloroetano preparada de manera preliminar y 1.050 g de 1,2-dicloroetano, y adicionalmente, se introdujeron 63,7 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina (pureza: 97,3%) con agitación. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 182 g de trietilamina y 74 g de 3-metilpiridina a lo largo de un período de 15 minutos. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una mezcla de reacción que contenía isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo y cloruro de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilo. La confirmación de la formación se llevó a cabo tomando muestras de unas pocas gotas del líquido de reacción a partir de la mezcla de reacción, introduciendo las gotitas en aproximadamente 1 mL de metanol anhidro para la conversión del carbamato de metilo, seguido de análisis mediante cromatografía líquida para confirmar que se había obtenido N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato de metilo.

35 (2) En matraz de cuatro cuellos separado (en adelante reactor B), se introdujeron 90,6 g de 2-aminosulfonil-N,N-dimetilnicotinamida (pureza: 96,0%) y 300 g de 1,2-dicloroetano, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior se introdujo por medio de una bomba desde el reactor A en el reactor B con agitación. Después de la introducción, el reactor A se lavó con 100 g de 1,2-dicloroetano, y este líquido de lavado también se introdujo en el reactor B. Después de eso, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se colocó en un matraz de cuatro cuellos provisto de una llave de descarga en el fondo y se extrajo con agua. De la capa acuosa y la capa orgánica obtenidas, la capa orgánica se lavó con ácido sulfúrico concentrado y a continuación se lavó con agua. Estos líquidos de lavado se pusieron juntos, y la capa acuosa anterior se añadió a esto con agitación para hacer precipitar un sólido. El sólido obtenido se sometió a filtración por medio de un embudo Buchner y se lavó dos veces con agua. El sólido obtenido se secó en una secadora de aire caliente para obtener 133,4 g de 2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilsulfamoil)-N,N-dimetilnicotinamida. El rendimiento bruto de la misma fue de 81% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

EJEMPLO 2 (Ejemplo de Referencia)

55 (1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 704,88 g de una solución 4,3% en peso de cloruro de carbonilo/cloruro de metileno preparada de manera preliminar y 51,15 g de cloruro de metileno, y adicionalmente, se introdujeron 31,00 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina con agitación a 20°C enfriando con agua. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 90,9 g de trietilamina y 1,86 g de 3-metilpiridina a lo largo de un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a un máximo de 30°C. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 2 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo y cloruro de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilo. La confirmación de la formación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 anterior.

60 (2) En un matraz de cuatro cuellos separado, se introdujeron 43,95 g de 2-aminosulfonil-N,N-dimetilnicotinamida y 145,03 g de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa anterior

(1) se añadió gota a gota a esto con agitación a una temperatura de 30°C como máximo. Una vez completada la adición gota a gota, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante una hora. Se introdujo agua en la mezcla de reacción, seguido de agitación y la mezcla se dejó reposar, por medio de lo cual se obtuvo la capa acuosa superior mediante separación de líquidos. A la capa acuosa, se le añadió ácido sulfúrico (una solución acuosa) para ajustar el pH de 3 a 4. La suspensión formada se sometió a filtración por medio de un embudo Buchner para obtener cristales. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para obtener 68,88 g de 2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilsulfamoil)-N,N-dimetilnicotinamida. El rendimiento bruto de la misma fue de 84% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

EJEMPLO 3 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 175 g de 1,2-dicloroetano y 7,4 g de cloroformiato de triclorometilo, y se introdujeron 7,78 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 15,2 g de trietilamina y 0,46 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura para que fuera de 20°C como máximo enfriando con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se llevó a cabo la agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una mezcla de reacción que contenía isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo y cloruro de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilo.

(2) En la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior, se introdujeron 4,94 g de fenol, seguido de una reacción a 50°C durante una hora. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico diluido (una solución acuosa), seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual se retiró la capa acuosa superior mediante separación de líquidos. La solución de 1,2-dicloroetano obtenida se deshidrató por medio de sulfato de sodio anhidro, y a continuación, se retiró el sulfato de sodio anhidro mediante filtración. Después de eso, se separó el 1,2-dicloroetano del producto filtrado a presión reducida, y el residuo se secó para obtener 15,64 g de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato de fenilo (pureza: 83,6%). El rendimiento del mismo fue de 95% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

EJEMPLO 4

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 429 g de una solución al 15,1% en peso de cloruro de carbonilo/cloruro de metileno preparada de manera preliminar y 554 g de cloruro de metileno, y se introdujeron 77,6 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina enfriando con hielo a una temperatura de 20°C como máximo. Se introdujo una solución mixta de 116,4 g de trietilamina y 4,8 g de 3-metilpiridina por medio de una bomba giratoria mientras se mantenía la temperatura para que fuera de 20°C como máximo enfriando con hielo. Tras la introducción, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una mezcla de reacción que contenía isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo y cloruro de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilo.

(2) En la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior, se introdujeron 49,5 g de fenol, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, y la capa acuosa superior se retiró mediante separación de líquidos para obtener una solución en cloruro de metileno de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato de fenilo.

(3) La solución en cloruro de metileno obtenida en la etapa (2) anterior, se introdujo en un matraz de cuatro cuellos separado, y en ella se introdujeron 108,9 g de 2-aminosulfonil-N,N-dimetilnicotinamida y 69,1 g de carbonato de potasio en forma de un polvo fino, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. Después de eso, se añadió agua, seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar. La capa orgánica inferior se eliminó por medio de separación de líquidos, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado de manera que el pH de la capa acuosa fuera de 3 como máximo para precipitar los cristales. Los cristales precipitados se sometieron a filtración, se lavaron con agua y a continuación se secaron para obtener 178,7 g de 2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilsulfamoil)-N,N-dimetilnicotinamida. El rendimiento bruto de la misma fue de 87% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

EJEMPLO 5 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 576,0 g de una solución al 5,50% en peso de cloruro de carbonilo/clorobenceno preparada de manera preliminar, enfiada a una temperatura de 30°C como máximo, y se introdujeron 31,0 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 90,9 g de trietilamina y 1,86 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a un máximo de 30°C enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante una hora para obtener una mezcla de reacción que contenía isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo y cloruro de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilo.

(2) En un matraz de cuatro cuellos separado, se introdujeron 44,5 g de 3-trifluorometilpiridina 2-sulfonamida (pureza: 96,4%) y 178,6 g de clorobenceno, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa anterior (1) se introdujo a una temperatura de 30°C como máximo. Después de la introducción, se continuó agitando a la

temperatura ambiente durante una hora. Se introdujo agua en la mezcla de reacción, y la capa de clorobenceno se eliminó por medio de separación de líquidos. A la capa acuosa se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (una solución acuosa) para ajustar el pH entre 2,2 y 2,5 para precipitar de ese modo los cristales. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener 68,5 g de 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-[(3-trifluorometilpiridin-2-il)sulfonil]urea. El rendimiento bruto de la misma fue de 84% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

EJEMPLO 6

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 185 g de cloruro de metileno y 7,4 g de cloroformiato de triclorometilo, y en esto se introdujeron 7,76 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 12,7 g de trietilamina y 0,46 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura para que fuera como máximo 20°C enfriando con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una mezcla de reacción que contenía isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo y cloruro de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilo.

(2) En la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior, se introdujeron 7,1 g de fenol, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (una solución acuosa) y a continuación se dejó reposar, después de lo cual la capa acuosa superior se eliminó por medio de separación de líquidos, para obtener una solución en cloruro de metileno de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il) carbamato de fenilo.

(3) La solución en cloruro de metileno obtenida en la etapa (2) anterior se introdujo en un matraz de cuatro cuellos separado, y en ella se introdujeron 11,5 g de 2-aminosulfonil-N,N-dimetilnicotinamida y 6,91 g de carbonato de potasio en forma de polvo fino, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. Después de eso, se añadió agua, seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, y la capa orgánica inferior se eliminó por medio de separación de líquidos. A esta capa orgánica, se le añadió agua, seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa orgánica inferior se eliminó de nuevo por medio de separación de líquidos. Todas las capas acuosas obtenidas se pusieron juntas, y se les añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado de manera que el pH fuera de 3 a lo sumo para precipitar de ese modo los cristales. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y a continuación se secaron para obtener 19,3 g de 2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilsulfamoil)-N,N-dimetilnicotinamida. El rendimiento bruto de la misma fue de 94% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

EJEMPLO 7 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 572,2 g de una solución al 3,9% en peso de cloruro de carbonilo/cloruro de metileno preparada de manera preliminar y se enfrió a 20°C como máximo, y se introdujeron 23,3 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 68,3 g de trietilamina y 1,4 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 20°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos.

(2) La mezcla de reacción obtenida en la etapa anterior (1) se sometió a filtración por medio de Celite para eliminar la materia insoluble. Después de eso, se separaron por destilación el cloruro de metileno y la trietilamina a presión reducida. A continuación, se llevó a cabo la destilación a presión reducida para obtener 12,8 g de isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo (el rendimiento bruto fue del 47% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina).

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 5,85 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), GC/MS m/z (EI+) = 181

EJEMPLO 8 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 1336,9 g de una solución al 5,5% en peso de cloruro de carbonilo/clorobenceno preparada de manera preliminar y se enfrió a 20°C como máximo, y se introdujeron 71,7 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 209,5 g de trietilamina y 4,3 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 20°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos.

(2) La mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior se sometió a filtración por medio de Celite para eliminar la materia insoluble. A continuación, clorobenceno y trietilamina se separaron por destilación a presión reducida. A continuación, se llevó a cabo la destilación a presión reducida para obtener 13,4 g de isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo (el rendimiento bruto fue de 16% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina).

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 5,85 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), GC/MS m/z (EI+) = 181

EJEMPLO 9 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 161,6 g de una solución al 13,8% en peso de cloruro de carbonilo/cloruro de metileno preparada de manera preliminar y se introdujeron 410 g de cloruro de metileno y se enfriaron a 30°C como máximo, y se introdujeron 23,3 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 68,3 g de trietilamina y 1,4 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 30°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante dos horas.

(2) A la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior, se introdujeron 5,04 g de metanol, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico diluido (una solución acuosa), seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa acuosa superior se eliminó por medio de separación de líquidos. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se eliminó el sulfato de sodio anhidro por filtración. Después de eso, se separó por destilación a presión reducida el cloruro de metileno, seguido de secado para obtener 36,6 g de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbarnato de metilo (pureza: 85,1%). El rendimiento del mismo fue de 97% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 7,52 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), LC/MS m/z (FAB+) = 214

A partir de esto, resulta evidente que en la etapa (1) anterior, se había formado isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo.

EJEMPLO 10 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 258,7 g de una solución al 9,2% en peso de cloruro de carbonilo/clorobenceno preparada de manera preliminar y se introdujeron 126 g de clorobenceno y se enfriaron a 30°C como máximo, y se introdujeron 23,3 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 68,3 g de trietilamina y 1,4 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 30°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante dos horas.

(2) En la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior, se introdujeron 5,04 g de metanol, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico (una solución acuosa), seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa acuosa superior se eliminó por medio de separación de líquidos. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración. Después de eso, se separó por destilación a presión reducida el clorobenceno, seguido de secado para obtener 37,7 g de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbarnato de metilo (pureza: 84,8%). El rendimiento del mismo fue de 97% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 7,62 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), LC/MS m/z (FAB+) = 214

A partir de esto resulta evidente que en la etapa (1) anterior se formó isocianato de 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo.

EJEMPLO 11 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 572,2 g de una solución al 3,9% en peso de cloruro de carbonilo/cloruro de metileno preparada de manera preliminar y se enfriaron a 30°C como máximo, y se introdujeron 23,3 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 68,3 g de trietilamina y 1,4 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 30°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante dos horas.

(2) En matraz de cuatro cuellos separado, se introdujeron 32,7 g de 2-aminosulfonil-N,N-dimetilnicotinamida y 108,8 g de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior se introdujo a una temperatura de 30°C como máximo. Después de la introducción, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante una hora. En la mezcla de reacción, se introdujo agua, y la capa de cloruro de metileno se eliminó por medio de separación de líquidos. A la capa acuosa obtenida, se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado para acidular de ese modo la capa acuosa para precipitar los cristales.

Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener 56,5 g de 2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoilsulfamoil)-N,N-dimetilnicotinamida. El rendimiento bruto de la misma fue de 91% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 8,70-8,68 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,02 (s, 6H), 3,11 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), LC/MS m/z (FAB+) = 411

EJEMPLO 12 (Ejemplo de Referencia)

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 258,7 g de una solución al 9,2% en peso de cloruro de carbonilo/clorobenceno preparada de manera preliminar y se introdujeron 126 g de clorobenceno y se enfriaron a 30°C como máximo, y se introdujeron 23,3 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 68,3 g de trietilamina y 1,4 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 30°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante una hora.

(2) En un matraz de cuatro cuellos separado, se introdujeron 32,3 g de 3-trifluorometilpiridin-2-sulfonamida y 134,2 g de clorobenceno, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior se introdujo a una temperatura de 30°C como máximo. Tras la introducción, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante una hora. En la mezcla de reacción, se introdujo agua, y la capa de clorobenceno se eliminó por medio de separación de líquidos. A la capa acuosa obtenida, se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado para acidular de ese modo la capa acuosa para precipitar los cristales. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener 51,6 g de 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-[(3-trifluorometilpiridin-2-il)sulfonil]urea. El rendimiento bruto de la misma fue de 84% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 8,79-8,77 (m, 1H), 8,25-8,23 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), LC/MS m/z (FAB+) = 408

EJEMPLO 13

(1) En un matraz de cuatro cuellos, se introdujeron 419,6 g de una solución al 13,8% en peso de cloruro de carbonilo/cloruro de metileno preparada de manera preliminar y se introdujeron 406 g de cloruro de metileno y se enfriaron a 20°C como máximo, y se introdujeron 69,9 g de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina. Después de eso, se añadió gota a gota una solución mixta de 107,1 g de trietilamina y 4,2 g de 3-metilpiridina mientras se mantenía la temperatura a 20°C como máximo enfriando con agua con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos.

(2) En la mezcla de reacción obtenida en la etapa (1) anterior, se introdujeron 44,5 g de fenol, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico diluido (una solución acuosa) y se agitó, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa acuosa superior se eliminó por medio de separación de líquidos para obtener una solución en cloruro de metileno de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-carbamato de fenilo. La solución de reacción obtenida en esta etapa se dividió equitativamente en tres porciones, que se utilizaron para las siguientes reacciones.

(3) A 1/3 de la solución de reacción obtenida en la etapa (2) anterior, se le añadió ácido clorhídrico diluido (una solución acuosa), seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa acuosa superior se eliminó por medio de separación de líquidos. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración. Después de eso, se separó por destilación a presión reducida el cloruro de metileno, seguido de secado para obtener 46,6 g de N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-carbamato de fenilo (pureza: 84,1%). El rendimiento del mismo fue de 95% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 7,85 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), LC/MS m/z (FAB+) = 276

(4) En 1/3 de la solución de reacción obtenida en la etapa (2) anterior, se introdujeron 32,7 g de 2-aminosulfonil-N,N-dimetilnicotinamida y 20,7 g de carbonato de potasio en forma de un polvo fino, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. En la mezcla de reacción, se introdujo agua, y la capa orgánica se eliminó por medio de separación de líquidos. A esta capa orgánica se le añadió agua, seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa orgánica se eliminó de nuevo por medio de separación de líquidos. Las capas acuosas obtenidas se pusieron juntas, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado para acidular de ese modo la capa acuosa para precipitar los cristales. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener 54,1 g de 2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamoilsulfamoil)-N,N-dimetilnicotinamida. El rendimiento bruto de la misma fue de 88% basándose en 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 8,70-8,68 (m, 1H), 7,75-7,75 (m, 1H), 7,57-7,43 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), LC/MS m/z (FAB+) = 411

(5) En 1/3 de la solución de reacción obtenida en la etapa (2) anterior, se introdujeron 32,3 g de 3-trifluorometilpiridin-2-sulfonamida y 20,7 g de carbonato de potasio en forma de un polvo fino, seguido de calentamiento y reflujo durante una hora. En la mezcla de reacción, se introdujo agua, y la capa orgánica se eliminó por medio de separación de líquidos. A esta capa orgánica se le añadió agua, seguido de agitación, y la mezcla se dejó reposar, después de lo cual la capa orgánica se eliminó de nuevo por medio de separación de líquidos. Las capas acuosas obtenidas se pusieron juntas, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado para acidular de ese modo la capa acuosa para precipitar los cristales. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener 51,2 g de 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-[(3-trifluorometilpiridin-2-il)sulfonil]urea. El rendimiento bruto de la misma fue de 84% basándose en 2-

amino-4,6-dimetoxipirimidina.

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm, 8,78 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J=8Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 4,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), LC/MS m/z (FAB+) = 408

5 **Aplicabilidad industrial**

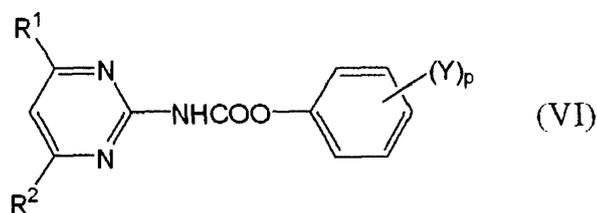
De acuerdo con la presente invención, se puede producir un compuesto de sulfonilurea tal como el compuesto de fórmula (VIII) que es útil como ingrediente activo para agentes químicos agrícolas simplemente con un elevado rendimiento con pocas impurezas. Por lo tanto, la aplicabilidad industrial de la presente invención es muy alta.

10 Se hace referencia a la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2008-108898 presentada el 18 de Abril de 2008 que incluye la memoria descriptiva, las reivindicaciones, los dibujos y el resumen.

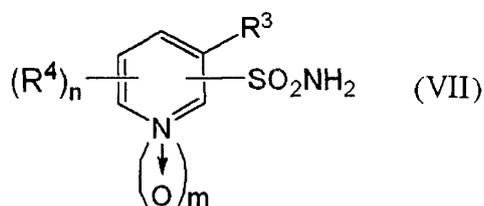
15

REIVINDICACIONES

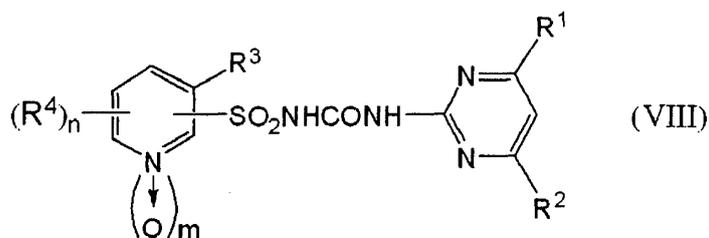
1. Un método que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VI):



(en donde Y es alquilo, arilalquilo o halógeno, y p es un número entero de 0 a 3, siempre que cuando p es al menos 2, la pluralidad de Y pueden ser iguales o diferentes entre sí, y cada uno de R¹ y R² es metilo, metoxi o etoxi, y R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes entre sí), con un compuesto representado por la fórmula (VII):



(en donde R³ es -CF₃ o -CON(R⁵)R⁶, R⁴ es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o -N(R⁷)R⁸, cada uno de R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, fenilo o halofenilo, siempre que cuando R⁵ o R⁶ sean un átomo de hidrógeno, el otro es distinto de un átomo de hidrógeno, R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes entre sí, cada uno de R⁷ y R⁸ es un átomo de hidrógeno o alquilo, y R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes entre sí, n es un número entero de 0 a 2, siempre que cuando n sea 2, dos R⁴ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y m es 0 o 1), para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



(en donde R¹, R², R³, R⁴, n y m se definen como antes).

2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el carbonato de potasio se utiliza como polvo fino.