



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 005**

51 Int. Cl.:
C07D 239/28 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06751830 .8**
96 Fecha de presentación : **28.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877384**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Método para preparar ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílicos opcionalmente 2-sustituidos.**

30 Prioridad: **06.05.2005 US 678264 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2011

73 Titular/es: **E.I. Du Pont de Nemours And Company**
1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898, US

72 Inventor/es: **Shapiro, Rafael**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 005 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 preparar ácidos 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílicos opcionalmente 2-sustituídos.

Campo de la invención

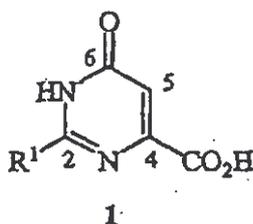
Un nuevo método para preparar ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico opcionalmente 2-sustituído.

5 Antecedentes de la invención

G.D. Daves, Jr. et al. (*J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2755) describen una preparación de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico por condensación de oxalacetato de dietilo con formamidina en NaOH acuoso. En su procedimiento, los componentes se combinaban todos a la vez sin control particular del pH, para proporcionar un rendimiento de 63%. Otras descripciones de condensaciones similares usando diésteres de oxalacetato describen rendimientos incluso menores. Por lo tanto, son necesarios nuevos métodos para proporcionar rendimientos mayores así como proporcionar costes menores, eficacia alta y fiabilidad.

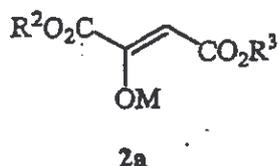
Resumen de la invención

Esta invención proporciona un método para preparar un ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico de fórmula 1

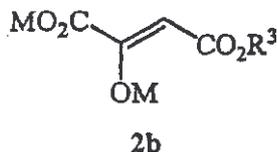


15 en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; que comprende las etapas de:

(1) poner en contacto una mezcla que comprende (a) un compuesto de fórmula 2a

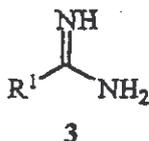


20 en la que M es metal alcalino y R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₄, (b) un alcohol C₁-C₄, y (c) una primera porción de agua, con una disolución que comprende una primera base y una segunda porción de agua, estando dicha base en una cantidad suficiente para crear una primera disolución resultante que tiene un pH en el intervalo de 10 a 14, comprendiendo dicha primera disolución resultante un compuesto de fórmula 2b



en la que M y R³ se definen como antes para la fórmula 2a;

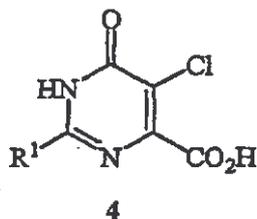
25 (2) poner en contacto la primera disolución resultante que comprende el compuesto de fórmula 2b con un compuesto de fórmula 3 o una sal de ácido del mismo, o con una disolución que comprende un compuesto de fórmula 3 o una sal de ácido del mismo,



en la que R¹ se define como antes para la fórmula 1, y una segunda base en una cantidad suficiente para crear una segunda disolución resultante que tiene un pH en el intervalo de 9 a 12, comprendiendo dicha segunda disolución resultante una sal del compuesto de fórmula 1; y

- 5 (3) añadir un ácido a la segunda disolución resultante que comprende la sal del compuesto de fórmula 1 para formar el compuesto de fórmula 1.

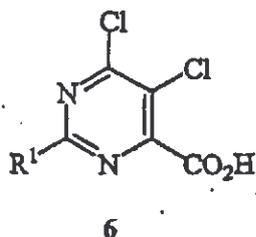
La invención también proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula 4



en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

- 10 que comprende el método antes descrito y una etapa adicional de poner en contacto el compuesto de fórmula 1 con un agente de cloración.

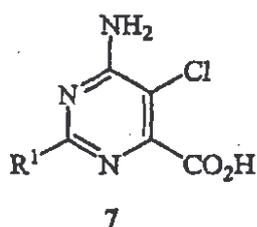
La invención también proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula 6



en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

- 15 que comprende el procedimiento antes descrito y una etapa adicional de poner en contacto el compuesto de fórmula 4 con un agente de desplazamiento de cloro.

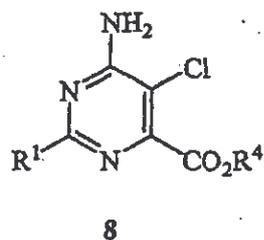
La invención también proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula 7



en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido,

- 20 que comprende el método antes descrito y una etapa adicional de poner en contacto en compuesto de fórmula 6 con amoniaco.

La invención también proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula 8



R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; y R⁴ es un resto carbonado opcionalmente sustituido;

que comprende el método descrito antes y una etapa adicional de poner en contacto el compuesto de fórmula 7 con un agente de transferencia de R⁴.

- 5 Por consiguiente, la invención también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 4 usando un compuesto de fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de fórmula 1 a partir de los compuestos de las fórmulas 2a y 3 por el método descrito antes. La invención también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 6 usando un compuesto de fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de fórmula 1 a partir de los compuestos de las fórmulas 2a y 3 por el método descrito antes. La invención también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 7 usando un compuesto de fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de fórmula 1 a partir de los compuestos de las fórmulas 2a y 3 por el método descrito antes. La invención también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 8 usando un compuesto de fórmula 1, caracterizado por la preparación del compuesto de fórmula 1 a partir de los compuestos de las fórmulas 2a y 3 por el método descrito antes.

15 Descripción detallada de la invención

Cuando se cita en la presente memoria, la expresión "resto carbonado" se refiere a un radical que comprende un átomo de carbono que une el radical al resto de la molécula. Puesto que el sustituyente R¹ está separado del centro de la reacción y R⁴ se añade al final de la secuencia de etapas descrita, R¹ y R⁴ pueden abarcar una gran variedad de grupos basados en carbono que se pueden preparar por métodos modernos de química orgánica sintética. Por lo tanto, "resto carbonado" incluye alquilo, alquenilo y alquinilo, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. "Resto carbonado" también incluye anillos carbocíclicos y heterocíclicos, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. Además, los anillos insaturados pueden ser aromáticos si se cumple la regla de Hückel. Los anillos carbocíclicos y heterocíclicos de un resto carbonado pueden formar sistemas de anillos policíclicos que comprenden múltiples anillos conectados entre sí. La expresión "anillo carbocíclico" indica un anillo en el que los átomos que forman la cadena principal del anillo se seleccionan sólo de carbono. La expresión "anillo heterocíclico" indica un anillo en el que al menos uno de los átomos de la cadena principal del anillo es distinto de carbono. "Carbocíclico saturado" se refiere a un anillo que tiene una cadena principal que consiste en átomos de carbono unidos entre sí por enlaces sencillos; salvo que se especifique otra cosa, las valencias restantes de los carbonos están ocupadas por átomos de hidrógeno. La expresión "sistema de anillos aromático" indica carbociclos y heterociclos totalmente insaturados en los que al menos un anillo en un sistema de anillos policíclico es aromático. Aromático indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano, tienen un orbital *p* perpendicular al plano del anillo, y en el que (4n + 2) electrones π , cuando n es 0 o un número entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel. La expresión "sistema de anillos carbocíclico aromático" indica carbociclos totalmente aromáticos y carbociclos en los que al menos un anillo de un sistema de anillos policíclico es aromático. La expresión "sistema de anillos carbocíclicos no aromático" indica carbociclos totalmente saturados así como carbociclos parcial o totalmente insaturados en los que ninguno de los anillos en el sistema de anillos es aromático. Las expresiones "sistema de anillos heterocíclico aromático" y "anillo heteroaromático" incluyen heterociclos totalmente aromáticos y heterociclos en los que al menos un anillo de un sistema de anillos policíclico es aromático. La expresión "sistema de anillos heterocíclico no aromático" indica heterociclos totalmente saturados así como heterociclos parcial o totalmente insaturados en los que ninguno de los anillos en el sistema de anillos es aromático. El término "arilo" indica un anillo carbocíclico o heterocíclico o sistema de anillos en el que al menos un anillo es aromático, y el anillo aromático proporciona la conexión al resto de la molécula.

Los restos carbonados especificados para R¹ y R⁴ están opcionalmente sustituidos. La expresión "opcionalmente sustituido" en conexión con estos restos carbonados se refiere a restos carbonados que no están sustituidos o tienen al menos un sustituyente que no es hidrógeno. Igualmente, la expresión "opcionalmente sustituido" en conexión con alquilo y alquilo terciario se refiere a radicales alquilo y alquilo terciario que no están sustituidos o tienen al menos un sustituyente que no es hidrógeno. Los sustituyentes opcionales ilustrativos incluyen alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, hidroxicarbonilo, formilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, alcoxi, alquinoxilo, alquinoxilo, cicloalcoxi, ariloxilo, alquiltio, alquiltio, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, amino, alquilamino, alquencilamino, alquencilamino, arilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquencilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo y ariloxicarbonilamino, cada uno además opcionalmente sustituido; y halógeno, ciano y nitro. Los sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente de los grupos como los ilustrados antes para los propios sustituyentes para dar radicales con sustituyentes adicionales para R¹ y R⁴ tales como halogenoalquilo, halogenoalquenilo y halogenoalcoxi. Como ejemplo adicional, el alquilamino puede estar además sustituido con alquilo dando dialquilamino. Los sustituyentes también se pueden unir entre sí eliminando de forma figurada uno o dos átomos de hidrógeno de cada uno de los dos sustituyentes o un sustituyente y la estructura molecular de soporte y uniendo los radicales para producir estructuras cíclicas y policíclicas condensadas o adjuntas a la estructura molecular de soporte de los sustituyentes. Por ejemplo, la unión entre sí de grupos hidroxilo y metoxi adyacentes unidos, por ejemplo, a un anillo de fenilo, da

una estructura de dioxolano condensada que contiene el grupo de unión -O-CH₂-O-. La unión entre sí de un grupo hidroxilo y la estructura molecular a la que está unido, puede dar éteres cíclicos, incluyendo epóxidos. Los sustituyentes ilustrativos también incluyen oxígeno, que cuando está unido al carbono forma una función carbonilo. Igualmente, cuando está unido azufre al carbono forma una función tiocarbonilo.

- 5 Como se hace referencia en la presente memoria, "alquilo", usado solo o en palabras compuestas tales como "alquilitio" o "halogenoalquilo" incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena lineal o ramificada tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros de butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena lineal o ramificada tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros de butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 10 "Alquinilo" también puede incluir restos compuestos de múltiples triples enlaces tales como 2,5-hexadiinilo. "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alcoxi-alquilo" incluye, por ejemplo, CH₃OCH₂, CH₃OCH₂CH₂, CH₃CH₂OCH₂, CH₃CH₂OCH₂CH₂. "Hidroxi-alquilo" incluye, por ejemplo, HOCH₂CH₂CH₂, CH₃CH(OH)CH₂CH₂, CH₃CH(OH)CH₂. "Alqueniloxi" incluye restos alqueniloxi de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de "alqueniloxi" incluyen H₂C=CHCH₂O, (CH₃)₂C=CHCH₂O, (CH₃)CH=CHCH₂O, (CH₃)CH=C(CH₃)CH₂O y CH₂=CHCH₂CH₂O. "Alquiniloxi" incluye restos alquiniloxi de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de "alquiniloxi" incluyen HC≡CCH₂O, CH₃C≡CCH₂O y CH₃C≡CCH₂CH₂O. "Alquilitio" incluye restos alquilitio de cadena lineal o ramificada tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. "Alquilsulfinito" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinito. Los ejemplos de
- 20 "alquilsulfinito" incluyen CH₃S(O), CH₃CH₂S(O), CH₃CH₂CH₂S(O), (CH₃)₂CHS(O) y los diferentes isómeros de butilsulfinito, pentilsulfinito y hexilsulfinito. Los ejemplos de "alquilsulfinito" incluyen CH₃S(O)₂, CH₃CH₂S(O)₂, CH₃CH₂CH₂S(O)₂, (CH₃)₂CHS(O)₂ y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. "Alquilamino", "alqueniltio", "alquenilsulfinito", "alquenilsulfonilo", "alquiniltio", "alquinilsulfinito", "alquinilsulfonilo", y similares, se definen de forma análoga a los ejemplos anteriores. Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃ y C(O)CH(CH₃)₂. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen CH₃OC(=O), CH₃CH₂OC(=O), CH₃CH₂CH₂OC(=O), (CH₃)₂CHOC(=O) y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxycarbonilo. "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. El término "cicloalcoxi" incluye los mismos grupos unidos por un átomo de oxígeno tales como ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. "Cicloalquilamino" significa que el átomo de nitrógeno del amino está unido a un radical cicloalquilo y un átomo de hidrógeno e incluye grupos tales como ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino. "(Alquil)(cicloalquil)amino" significa un grupo cicloalquilamino en el que el átomo de hidrógeno del amino está sustituido por un radical alquilo; los ejemplos incluyen grupos tales como (metil)(ciclopropil)amino, (butil)(ciclobutil)amino, (propil)ciclopentilamino, (metil)ciclohexilamino y similares. "Cicloalquenilo" incluye grupos tales como ciclopentenilo y ciclohexenilo así como grupos con más de un doble enlace tales como 1,3- y 1,4-ciclohexadienilo.
- 35 El término "halógeno", solo o en palabras compuestas tales como "halogenoalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. El término "1-2 halógeno" indica que una o dos de las posiciones disponibles para ese sustituyente pueden ser halógeno, los cuales se seleccionan independientemente. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "halogenoalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "halogenoalquilo" incluyen F₃C, ClCH₂, CF₃CH₂ y CF₃CCl₂.
- 40 El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica por el sufijo "C_i-C_j" en el que i y j son, por ejemplo, números de 1 a 3; p. ej., alquilo C₁-C₃ designa desde metilo hasta propilo.

Aunque no hay un límite definido del tamaño de R¹ y R⁴, los restos alquilo opcionalmente sustituidos de R¹ normalmente incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, más habitualmente de 1 a 4 átomos de carbono y lo más habitualmente de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Los restos alquilo opcionalmente sustituidos de R⁴ normalmente incluyen de 1 a 14 átomos de carbono, más habitualmente de 1 a 8 átomos de carbono y lo más habitualmente de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Los restos alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos de R¹ incluyen habitualmente de 2 a 6 átomos de carbono, más habitualmente de 2 a 4 átomos de carbono y lo más habitualmente de 2 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquenilo o alquinilo. Los restos alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos de R⁴ habitualmente incluyen de 2 a 14 átomos de carbono, más habitualmente de 3 a 8 átomos de carbono y los más habitualmente de 3 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquenilo o alquinilo.

Como se ha indicado antes, los restos carbonados de R¹ y R⁴ pueden ser un sistema de anillos o anillos aromático. Los ejemplos de sistemas de anillos o de anillos aromático incluyen un anillo de fenilo, anillos heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros, sistemas de anillos carbocíclicos saturados o insaturados de 3 a 8 miembros, sistemas de anillos carbocíclicos condensados aromáticos de 8, 9 ó 10 miembros y sistemas de anillos heterobícíclicos condensados de 8, 9 ó 10 miembros, en los que cada anillo o sistema de anillos está opcionalmente sustituido. La expresión "opcionalmente sustituido" en relación con estos restos carbonados R¹ y R⁴ se refiere a restos carbonados que no están sustituidos o tienen al menos un sustituyente que no es hidrógeno. Estos restos carbonados pueden estar sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan acomodarse sustituyendo un átomo de hidrógeno con un sustituyente no hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Habitualmente, el número de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) está en el intervalo de 1 a 4.

Como se usa en la presente memoria, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene” o cualquier otra variación de los mismos, se pretende que cubran una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, procedimiento, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no está necesariamente limitado a solo esos elementos sino que puede incluir otros elementos no listados expresamente o inherentes en dicha composición, procedimiento, método, artículo o aparato. Además, salvo que se exponga expresamente lo contrario, “o” se refiere a un “o” inclusivo y no a un “o” exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface por cualquiera de los siguientes: si A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y tanto A como B son verdaderos (o están presentes).

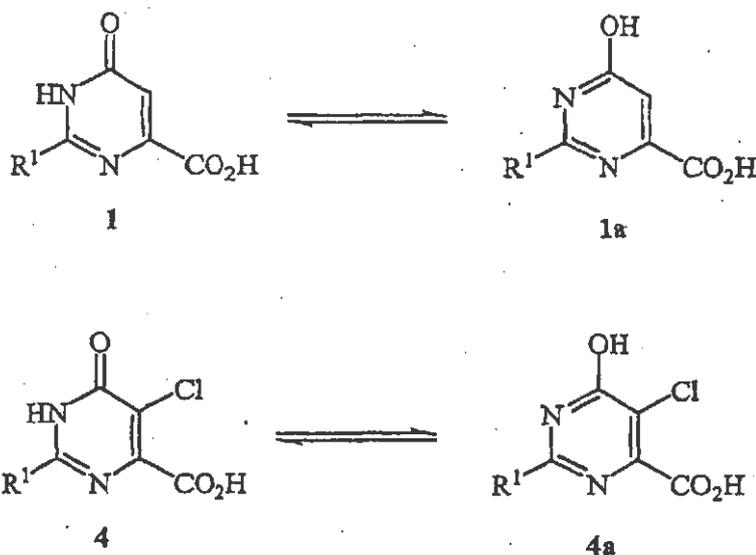
Además, los artículos indefinidos “un” y “una” que preceden un elemento o componente de la invención, se pretende que no sean restrictivos en relación con el número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, “un” o “una” deben leerse de forma que incluyan uno o al menos uno, y la forma de la palabra en singular del elemento o componente también incluye el plural salvo que el número signifique obviamente que es singular.

La combinación de productos químicos y adición de productos químicos se refiere a poner en contacto los productos químicos entre sí.

Los intervalos numéricos son inclusivos de todos y cada uno de los valores de números enteros que definen el intervalo.

Un experto en la técnica reconocerá también que los compuestos de las fórmulas **1** y **4** están en equilibrio con sus respectivos homólogos tautómeros de fórmulas **1a** y **4a**, como se muestra en la presentación 1.

Presentación 1



Salvo que se exponga expresamente de otra forma, las referencias a las fórmulas **1** y **4** en la presente descripción y reivindicaciones debe considerarse que incluyen todos los tautómeros, incluyendo las fórmulas **1a** y **4a**, respectivamente.

El átomo de nitrógeno en los compuestos de las fórmulas **1**, **3**, **4**, **6**, **7** y **8** (incluyendo **1a** y **4a**) se puede protonar, permitiendo que dichos compuestos formen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, incluyendo pero sin limitar ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico y 4-toluenosulfónico.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización A2. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido.

Realización A3. Un método de la realización A2, en el que R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

Realización A4. Un método de la realización A2, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

Realización A5. Un método de la realización A3, en el que R^1 es ciclopropilo no sustituido.

Realización A6. Un método de la realización A4, en el que R^1 es fenilo sustituido en la posición para y opcionalmente sustituido en otras posiciones.

- Realización A7. Un método de la realización A6, en el que R¹ es fenilo sustituido con Br o Cl en la posición para y opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos en las otras posiciones.
- Realización A8. Un método de la realización A7, en el que R¹ es fenilo sustituido con Br o Cl en la posición para.
- 5 Realización A9. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₁₄, alcoxialquilo C₂-C₁₄, hidroxialquilo C₂-C₁₄ o bencilo.
- Realización A10. Un método de la realización A9, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₁₄, alcoxialquilo C₂-C₁₄ o hidroxialquilo C₂-C₁₄.
- Realización A11. Un método de la realización A10, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₈, alcoxialquilo C₂-C₈ o hidroxialquilo C₂-C₈.
- 10 Realización A12. Un método de la realización A11, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₈ o alcoxialquilo C₂-C₈.
- Realización A13. Un método de la realización A12, en el que R⁴ es C₁-C₄.
- Realización B1. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que el alcohol es metanol o etanol.
- Realización B2. Un método de la realización B1, en el que el alcohol es etanol.
- 15 Realización B3. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la relación en volumen de la primera porción de agua al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 0,01.
- Realización B4. Un método de la realización B3, en el que la relación en volumen de la primera porción de agua al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 1.
- 20 Realización B5. Un método de la realización B4, en el que la relación en volumen de la primera porción de agua al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 2.
- Realización B6. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la relación en volumen de la primera porción de agua al alcohol está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100.
- Realización B7. Un método de la realización B6, en el que la relación en volumen de la primera porción de agua al alcohol está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50.
- 25 Realización B8. Un método de la realización B7 en el que la relación en volumen de la primera porción de agua al alcohol está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10.
- Realización B9. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la primera base es un hidróxido de metal alcalino.
- 30 Realización B10. Un método de la realización B9, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.
- Realización B11. Un método de la realización B10, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.
- Realización B12. Un método de la realización B9, en el que la relación molar de la primera base al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2.
- 35 Realización B13. Un método de la realización B12, en el que la relación molar de la primera base al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5.
- Realización B14. Un método de la realización B13, en el que la relación molar de la primera base al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,2.
- Realización B15. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que el pH de la primera disolución resultante está en un intervalo de aproximadamente 11 a aproximadamente 13.
- 40 Realización B16. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la etapa (1) se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40°C.
- Realización B17. Un método de la realización B16, en el que la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C.
- 45 Realización C1. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la primera disolución resultante que comprende el compuesto de fórmula **2b** se pone en contacto con el compuesto de fórmula **3** o una sal de ácido del mismo.

Realización C2. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la relación molar del compuesto de fórmula **3** o una sal de ácido del mismo, al compuesto de Formula **2a**, está en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2.

5 Realización C3. Un método de la realización C2, en el que la relación molar del compuesto de fórmula **3** o una sal de ácido del mismo, al compuesto de Formula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,0.

Realización C4. Un método de la realización C3 en el que la relación molar del compuesto de fórmula **3** o una sal de ácido del mismo, al compuesto de Formula **2a** está en el intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9.

Realización C5. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la segunda base es un hidróxido de metal alcalino.

10 Realización C6. Un método de la realización C5, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Realización C7. Un método de la realización C6, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.

Realización C8. Un método de la realización C5, en el que la relación molar de la segunda base al compuesto Formula **3**, está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 0,5.

15 Realización C9. Un método de la realización C8, en el que la relación molar de la segunda base al compuesto Formula **3**, está en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 0,8.

Realización C10. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que el pH de la segunda disolución resultante está en el intervalo de aproximadamente 9 a aproximadamente 12.

20 Realización C11. Un método de la realización C10, en el que el pH está en el intervalo de aproximadamente 10,5 a aproximadamente 11,5.

Realización C12. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la etapa (2) se lleva a cabo a una primera temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C, y después se aumenta a una segunda temperatura en un intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 70°C.

25 Realización C13. Un método de la realización C12 en el que la primera temperatura está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40°C, y la segunda temperatura está en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C.

Realización D1. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que el ácido añadido en la etapa (3) es un ácido mineral.

Realización D2. Un método de la realización D1 en el que el ácido es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

30 Realización D3. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que después de la adición del ácido en la etapa (3), la segunda disolución resultante tiene un pH en un intervalo inferior a aproximadamente 3.

Realización D4. Un método de la realización D3 en el que el pH está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.

35 Realización D5. Un método como se expone en el resumen de la invención, en el que la etapa (2) se lleva a cabo a una primera temperatura en un intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 55°C, y después se disminuye a una segunda temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 20°C.

Realización D6. Un método de la realización D5, en el que la primera temperatura está en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 45°C, y la segunda temperatura está en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C.

40 Realización E1. Un método como se expone en el resumen de la invención, para preparar el compuesto de fórmula **4**, en el que el agente de cloración se selecciona del grupo que consiste en cloro, ácido hipocloroso, cloruro de sulfurilo, hipoclorito sódico, hipoclorito de calcio e hipoclorito de potasio.

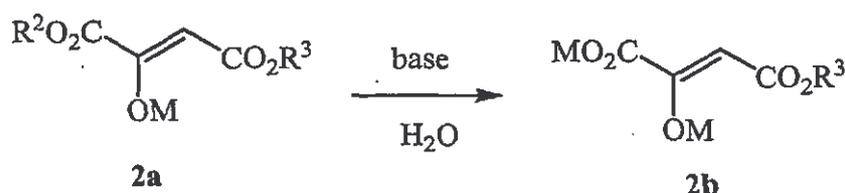
45 Realización E2. Un método como se expone en el resumen de la invención, para preparar el compuesto de fórmula **6**, en el que el agente de desplazamiento de cloro se selecciona del grupo que consiste en oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno y trifosgeno.

En los siguientes esquemas 1-6 las definiciones de R¹, R², R³ y R⁴ en los compuestos de las fórmula **1** a **8**, son como se han definido antes en el resumen de la invención y la descripción de las realizaciones, salvo que se indique otra cosa.

El presente método para preparar compuestos de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico opcionalmente 2-

sustituido de fórmula 1 se ilustra en los esquemas 1 y 2. Como se muestra en el esquema 1, en la primera etapa una mezcla que comprende la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a, un alcohol inferior (es decir, alcohol C₁-C₄) y agua se combinan con una disolución que comprende una base disuelta en agua. La base está presente en suficiente cantidad tal que la disolución resultante que comprende la sal de fórmula 2b tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 14. En este intervalo de pH, se cree que el grupo éster germinal al OM en la fórmula 2a se saponifica selectivamente para formar el correspondiente grupo CO₂M de fórmula 2b.

Esquema 1



en el que M es metal alcalino y R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₄.

Típicamente, se forma la mezcla que comprende una sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a, alcohol C₁-C₄ y agua, añadiendo la sal de fórmula 2a a una mezcla del alcohol C₁-C₄ y agua, pero son posibles otros órdenes de adición. Además, la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a se puede preparar in situ combinando el correspondiente diéster de oxalacetato con el alcohol y/o agua que contiene aproximadamente 1 equivalente de hidróxido o alcóxido de sodio o potasio. La mezcla que comprende la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a, el alcohol C₁-C₄ y agua típicamente está presente en forma de una disolución en la que la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a está completamente disuelta, pero dependiendo de las cantidades de alcohol y agua también puede ser una suspensión en la que algo de la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a queda sin disolver. Aunque la sal de potasio de fórmula 2a funciona satisfactoriamente para este procedimiento, se prefiere la sal de sodio, ya que se prepara de forma conveniente con un rendimiento excelente. Aunque se puede usar una amplia variedad de restos que llevan carbono como R² y R³, por razones de coste y conveniencia, los más satisfactorios son los grupos alquilo inferiores (es decir, alquilo C₁-C₄), es decir, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, y los grupos alquilo cortos tales como el etilo funcionan bien.

El alcohol C₁-C₄ se selecciona de los posibles alcoholes C₁-C₄, es decir, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *sec*-butanol, *terc*-butanol, y sus mezclas. Se ha encontrado que el etanol, que contiene opcionalmente alcoholes desnaturalizantes tales como el isopropanol, funciona bien para esta reacción, pero se pueden usar otros alcoholes C₁-C₄ tales como el metanol. Puesto que la mezcla comprende agua, el etanol se puede usar convenientemente en forma de su azeótropo de etanol al 95%-agua al 5%. Típicamente, la relación en volumen del agua al compuesto de fórmula 2a en la mezcla antes de la adición de la base, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, más típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, y lo más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. Lo más típicamente, la relación en volumen de la mezcla de agua-alcohol al compuesto de fórmula 2a en la mezcla antes de añadir la base, está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6. Típicamente, la relación en volumen del agua al alcohol en la mezcla antes de añadir la base, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, más típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, y lo más típicamente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10. Cuando se usa etanol como el alcohol C₁-C₄, funciona bien aproximadamente 2,5 volúmenes de una mezcla de etanol en agua aproximadamente al 15% en peso con respecto al compuesto de fórmula 2a.

La mezcla que comprende la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a, el alcohol C₁-C₄ y agua, se combina con una disolución de base en agua. Preferiblemente, la disolución acuosa de la base se añade a la mezcla que comprende la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a, el alcohol C₁-C₄ y agua, ya que este orden de adición previene que el compuesto de fórmula 2a sea expuesto temporalmente a un exceso de base. La base tiene que ser suficientemente fuerte para proporcionar un pH en el intervalo de aproximadamente 10 a 14. De forma más conveniente y barata, la base es un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o potasio. Típicamente, se usan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, más típicamente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5, y lo más típicamente de aproximadamente 0,9 a 1,2 equivalentes molares de la base con respecto al compuesto de fórmula 2a. Se cree que esta cantidad de base saponifica el compuesto de fórmula 2a para formar el compuesto de fórmula 2b, mientras que proporciona un pH final en el intervalo de aproximadamente 10 a 14. Preferiblemente, la cantidad de base se selecciona de modo que el pH final está en el intervalo entre aproximadamente 11 y 13.

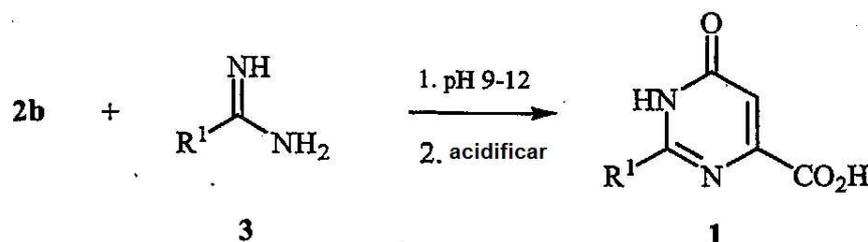
La base se añade como una disolución en agua a la mezcla que comprende la sal del diéster de oxalacetato de fórmula 2a, el alcohol C₁-C₄ y agua. Típicamente, la disolución en agua de la base comprende aproximadamente de 1 a 50% en peso de base, más típicamente aproximadamente de 10 a 40% en peso de base, y lo más típicamente aproximadamente de 20 a 30% en peso de base. Durante la adición de la disolución acuosa de base, la temperatura de la mezcla de reacción típicamente se mantiene entre aproximadamente 5 y 40°C, y más típicamente

aproximadamente de 20 a 30°C (p. ej., aproximadamente 25°C).

El método del esquema 1 forma una mezcla de hidrolizado que contiene predominantemente la sal de oxalacetato de monoalquilo de fórmula **2b**, en general en forma de una disolución. Esta disolución típicamente se usa directamente en forma no refinada en la siguiente etapa. Aunque la sal del oxalacetato de monoalquilo intermedia, compuesto de fórmula **2b**, normalmente no se aísla, basándose en los rendimientos altos del método general, se cree que los rendimientos del compuesto de fórmula **2b** a partir de la etapa mostrada en el esquema 1, son razonablemente del orden de 80 a 90%.

Como se muestra en el esquema 2, en la siguiente etapa el compuesto de fórmula **1** se prepara poniendo en contacto la mezcla de hidrolizado que comprende el compuesto de fórmula **2b** formado en la primera etapa con una carboximidamida de fórmula **3**.

Esquema 2



Típicamente se usa de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2, más típicamente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1, lo más típicamente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9 equivalentes molares de la carboximidamida de fórmula **3** con respecto al éster de dialquilo de fórmula **2a** usado para preparar el compuesto intermedio de fórmula **2b**. La carboximidamida de fórmula **3** puede estar en forma de su base libre o en forma de una sal tal como su sal de hidrocloreto. Aunque la mezcla de hidrolizado se puede añadir a la carboximidamida de fórmula **3**, típicamente la carboximidamida se añade a la mezcla de hidrolizado. La carboximidamida se puede poner en contacto directamente con la mezcla de hidrolizado, o se puede añadir como una disolución en un disolvente adecuado, tal como agua o un alcohol inferior.

Típicamente, la carboximidamida de fórmula **3** se pone en contacto con la mezcla de hidrolizado a una temperatura entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40°C, más típicamente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40°C, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C. Como se discute a continuación, a menudo la temperatura se eleva posteriormente para acelerar la terminación de la reacción.

Para esta etapa de reacción, la disolución formada tiene que tener un pH en el intervalo de aproximadamente 9 a aproximadamente 12, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 12, más preferiblemente de aproximadamente 10,5 a aproximadamente 11,5. Por lo tanto, se añade una cantidad suficiente de base para proporcionar este intervalo de pH. Si la carboximidamida de fórmula **3** se usa en forma de su base libre, la cantidad de base adicional necesaria para alcanzar el intervalo de aproximadamente 9 a 12 puede ser cero. Sin embargo, si la carboximidamida de fórmula **3** está en forma de una sal, tal como su sal de hidrocloreto, es necesaria una cantidad suficiente de base para proporcionar el intervalo de pH necesario. Aunque la base se puede añadir a la sal de la carboximidamida o una disolución de la misma antes de añadir la carboximidamida a la mezcla de hidrolizado, o la base se puede añadir a la mezcla de hidrolizado antes de añadir la sal de carboximidamida, preferiblemente la base se añade a la mezcla de hidrolizado después de la adición de la sal de carboximidamida. La base tiene que ser suficientemente fuerte para proporcionar el pH necesario; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o potasio, funciona bien para este propósito. Cuando la carboximidamida de fórmula **3** está en forma de una sal, los equivalentes molares de base con respecto a la carboximidamida típicamente están en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, y más típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2. Típicamente, la base se disuelve en un disolvente tal como agua antes de la adición a la mezcla de reacción.

Después de combinar la carboximidamida de fórmula **3** con la mezcla de hidrolizado junto con una cantidad de base necesaria para proporcionar un intervalo de pH de aproximadamente 9 a 12 en la mezcla de reacción, a menudo la mezcla de reacción se calienta para acelerar la terminación de la reacción. Para este propósito, la temperatura típicamente se ajusta de aproximadamente 10 a aproximadamente 70°C, y más típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C.

La reacción forma el compuesto de fórmula **1** en forma de su sal de carboxilato, que en general se disuelve en la mezcla de reacción. Para aislar el compuesto de fórmula **1**, la mezcla de reacción típicamente se enfría a una temperatura de aproximadamente 55°C o inferior (p. ej., entre aproximadamente 30 y 55°C, a menudo convenientemente aproximadamente 45°C), y se añade un ácido para acidificar la mezcla de reacción y convertir el compuesto de fórmula **1** de su sal de carboxilato en su forma de ácido libre. Los ácidos minerales comunes

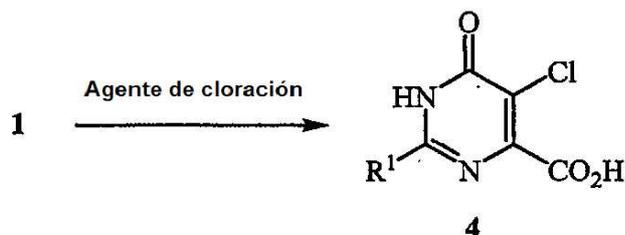
habituales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, funcionan bien. El ácido se añade en cantidad suficiente para reducir el pH de la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 3, típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. A menudo, en estas condiciones el producto de fórmula 1 cristalizará. La mezcla de reacción después preferiblemente se enfría al intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C para promover la cristalización, y el producto sólido se recoge por filtración, se lava y se seca. Si el producto de fórmula 1 no forma un sólido, se puede aislar extrayendo la mezcla de reacción con un disolvente adecuado inmiscible con el agua, tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secando y evaporando el disolvente.

El método de los esquemas 1 y 2 se ilustra en la etapa B del ejemplo 1. Los compuestos de carboximidamida de fórmula 3 se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, incluyendo las modificaciones mejoradas enseñadas en las patentes de EE.UU. 4.323.570 y 4.012.506. La preparación de un compuesto de fórmula 3 se ilustra en la etapa A del ejemplo 1.

Por lo tanto, los compuestos de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico de fórmula 1 se pueden preparar convenientemente con buen rendimiento a partir de los compuestos de fórmulas 2a y 3 de acuerdo con el método descrito antes. Los compuestos de ácido 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico preparados por este método después se pueden transformar usando etapas de reacción adicionales, en una variedad de ácidos 4-pirimidinacarboxílico y ésteres, opcionalmente sustituidos.

La siguiente reacción posterior, mostrada en el esquema 3, prepara un compuesto de fórmula 4 poniendo en contacto el compuesto de fórmula 1 con un agente de cloración.

Esquema 3



Este método implica la sustitución del hidrógeno en la posición 4 en el anillo de 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinilo por cloro. Como se conoce en la técnica, se puede usar una variedad de agentes de cloración (es decir, reactivos que sustituyen átomos de hidrógeno en moléculas orgánicas por cloro) para este tipo de transformación. A continuación se describen procedimientos ilustrativos para este tipo de transformación. A continuación se describen procedimientos ilustrativos para el método cuando el agente de cloración es cloro, ácido hipocloroso, cloruro de sulfuro o hipoclorito inorgánico, tal como hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio e hipoclorito de potasio.

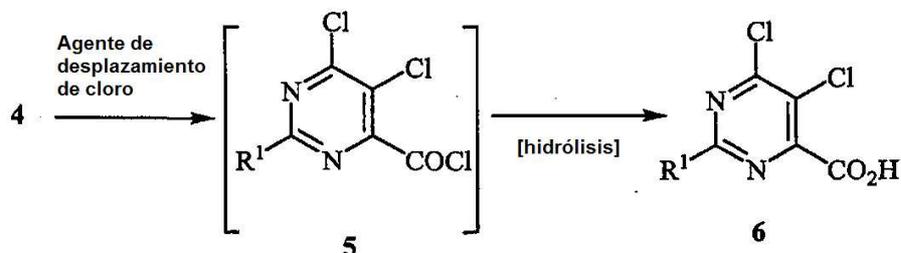
En un procedimiento, un compuesto de fórmula 1 se suspende en un disolvente inerte, típicamente aproximadamente de 3 a 6 volúmenes de agua, que contiene opcionalmente de 0,5 a 3,5 equivalentes molares de ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico. Se añaden de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de un agente de cloración, preferiblemente cloro o ácido hipocloroso (HOCl), con buena agitación de aproximadamente 10 a aproximadamente 35°C. Si se usa ácido hipocloroso, se puede generar in situ por adición de al menos 1 equivalente molar de ácido mineral a la suspensión del compuesto de fórmula 1 antes de añadir un hipoclorito inorgánico, preferiblemente hipoclorito de sodio (NaOCl), típicamente en forma de una disolución acuosa de 5 al 14%. El exceso de agente de cloración se puede eliminar mediante purgado con un gas inerte o añadiendo un agente de reducción tal como sulfito de sodio. Si el producto de fórmula 4 forma un sólido, se puede aislar por filtración. Si el producto de fórmula 4 no forma un sólido, se puede aislar por extracción de la mezcla de reacción acuosa con un disolvente inmiscible en el agua, tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secado y evaporación del disolvente de extracción. Este procedimiento se ilustra en la etapa C1 del ejemplo 1.

En otro procedimiento, el compuesto de fórmula 1 se disuelve en un disolvente inerte, preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 volúmenes de agua, que contiene opcionalmente aproximadamente de 0 a 3,5 equivalentes molares de base inorgánica, preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Se añaden de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de un agente de cloración, preferiblemente cloro o hipoclorito de sodio (NaOCl, típicamente en forma de una disolución acuosa del 5 al 14%), con buena agitación, a la mezcla de reacción de aproximadamente 0 a 70°C, típicamente de aproximadamente 10 a 35°C. Cuando se usa hipoclorito de sodio como agente de cloración, la cantidad de base es preferiblemente de aproximadamente 0,85 a 1,2 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula 1. El exceso de agente de cloración se puede eliminar mediante purgado con un gas inerte o añadiendo un agente de reducción tal como sulfito de sodio. Después, la mezcla de reacción se acidifica por adición de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico concentrado, para reducir el pH de aproximadamente 0,5 a 3 y producir la forma de ácido libre del compuesto de fórmula 4. Si el producto de fórmula 4 es un sólido, se puede aislar por filtración. Si el producto de fórmula 4 no es un sólido se puede aislar por extracción de la mezcla de reacción acuosa con un disolvente inmiscible con el agua tal

como éter, diclorometano o acetato de etilo, secando y evaporando el disolvente de extracción. Este procedimiento se ilustra en la etapa C2 del ejemplo 1.

La segunda reacción posterior, mostrada en el esquema 4, prepara un compuesto de fórmula 6 poniendo en contacto el compuesto de fórmula 4 con un agente de desplazamiento de cloro.

5 Esquema 4



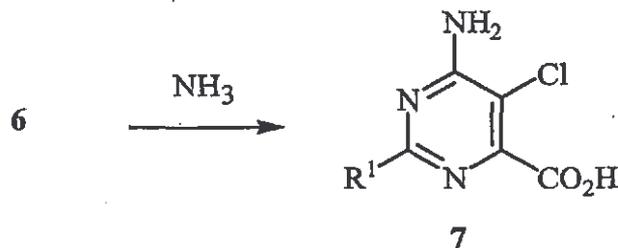
Este método implica la sustitución de la función 6-oxo en el anillo de 1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinilo por cloro. Como se sabe en la técnica, se puede usar una variedad de agentes de desplazamiento de cloro (es decir, reactivos que sustituyen restos hidroxilo en moléculas orgánicas por cloro) para este tipo de transformación. Puesto que el resto hidroxilo en la función ácido carboxílico también se puede sustituir por cloro, el contacto con los agentes de desplazamiento de cloro a menudo produce la formación de cloruros de acilo intermedios de fórmula 5, en la que R¹ es hidrógeno o un resto carbonado opcionalmente sustituido, que se hidrolizan en contacto con el agua durante la reacción de tratamiento para proporcionar los compuestos de fórmula 6. A continuación se ilustran procedimientos ilustrativos para el método cuando el agente de desplazamiento de cloro es oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno.

En un procedimiento el compuesto de fórmula 4 se combina con aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares de agente de desplazamiento de cloro tal como el oxiclورو de fósforo. Opcionalmente, también se incluyen en la mezcla de reacción de aproximadamente 0,05 a 1,0 equivalentes molares de *N,N*-dimetilformamida (DMF), típicamente sin añadir disolvente. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100°C, típicamente entre aproximadamente 70 y aproximadamente 95°C. El exceso de oxiclورو de fósforo se puede eliminar convenientemente por destilación a una presión de 6 a 30 kPa. La mezcla de reacción (que se cree que consiste en el cloruro de ácido intermedio de fórmula 5 y ácidos clorofosfóricos poliméricos) después se añade con cuidado a agua que contiene opcionalmente de 20 a 40% de un codisolvente orgánico miscible con el agua, preferiblemente *tert*-butanol. Funciona bien en la mezcla aproximadamente 25% en peso de *tert*-butanol. Si el producto de fórmula 6 es un sólido, la mezcla resultante se puede diluir más con agua para promover la cristalización. La suspensión del producto cristalino de fórmula 6 después se filtra, se lava con agua y típicamente se seca. Si el producto de fórmula 6 no forma un sólido, se puede aislar extrayendo la mezcla de reacción con un disolvente inmiscible con el agua adecuado, tal como éter, diclorometano o acetato de etilo y secar la disolución. El disolvente se puede evaporar para aislar el compuesto de fórmula 6, o si el disolvente es adecuado para la siguiente reacción, la disolución se puede usar directamente. Este procedimiento se ilustra en la etapa D1 del ejemplo 1.

En otro procedimiento, un compuesto de fórmula 4 se mezcla con aproximadamente 2 a 4 volúmenes de un disolvente orgánico aprótico, tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano, opcionalmente aproximadamente de 0,02 a 0,2 equivalentes molares de *N,N*-dimetilformamida, y de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares de un agente de desplazamiento de cloro, preferiblemente cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o fosgeno. La mezcla de reacción se mantiene típicamente aproximadamente de 20 a 100°C, preferiblemente a aproximadamente de 50 a 70°C, durante típicamente de 2 a 12 h. La mezcla de reacción (que se cree que consiste en el cloruro de ácido intermedio de fórmula 5) después se añade con cuidado a agua con agitación. El producto de fórmula 6 se puede aislar o formar una disolución como se ha descrito para el primer procedimiento. El presente procedimiento se ilustra en la etapa D2 del ejemplo 1.

La tercera reacción posterior, mostrada en el esquema 5, prepara un compuesto de fórmula 7 poniendo en contacto el compuesto de fórmula 6 con amoniaco.

Esquema 5

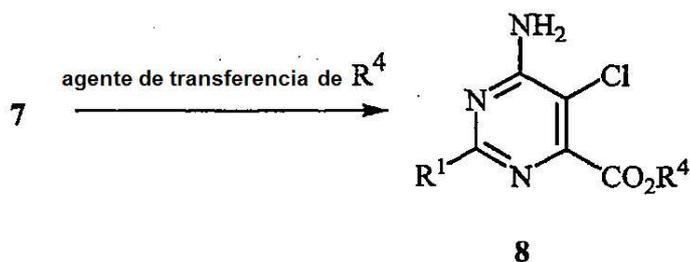


Este método implica la sustitución del cloro en la posición 6 del anillo de pirimidinilo por una función amino. Como se sabe en la técnica, este tipo de transformación en general implica poner en contacto compuestos de 6-cloropirimidina con amoníaco. Típicamente, el amoníaco se proporciona de un cilindro de suministro o en forma de una disolución concentrada en un disolvente (p. ej., hidróxido amónico), aunque el amoníaco también se puede formar in situ poniendo en contacto sales de amonio con cloruro amónico o sulfato amónico con bases. A continuación se describe un procedimiento ilustrativo.

En este procedimiento, un compuesto de fórmula 6 se mezcla con amoníaco en un disolvente. Aunque estequiométricamente sólo se necesita aproximadamente 1 equivalente molar de amoníaco si hay presente otra base, típicamente el amoníaco es la única base presente y son necesarios de 3 a 7 equivalentes molares de amoníaco para obtener una velocidad de reacción rápida. Se puede usar una gran variedad de disolventes inertes, incluyendo agua, alcoholes tales como etanol, y éteres tales como tetrahidrofurano; el agua es barata y a menudo funciona bien. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a 100°C, típicamente aproximadamente de 80 a 90°C, y a una presión típicamente en el intervalo de aproximadamente 100 (es decir, presión atmosférica) a aproximadamente 500 kPa. En estas condiciones la reacción se ha completado típicamente en aproximadamente de 1 a 5 h. El producto de fórmula 7 se puede aislar enfriando la mezcla, opcionalmente descargando el exceso de presión, destilando para eliminar el exceso de amoníaco y disolvente, añadiendo de 1 a 2 equivalentes molares de ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso, para reducir el pH a aproximadamente 2. Si el producto de fórmula 7 forma sólido, se puede recoger por filtración, lavado con agua y secado. Si el producto de fórmula 7 nos forma un sólido, se puede aislar extrayendo la mezcla de reacción con un disolvente inmiscible con el agua adecuado tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secado y evaporación del disolvente. Este procedimiento se ilustra en la etapa E del ejemplo 1.

La cuarta reacción posterior, mostrada en el esquema 6, prepara un compuesto de fórmula 8 poniendo en contacto el compuesto de fórmula 7 con un agente de transferencia de R⁴.

Esquema 6



en el que R⁴ es un resto carbonado opcionalmente sustituido.

Este método implica la conversión del grupo ácido carboxílico (CO₂H) en el compuesto de fórmula 7 en el correspondiente grupo éster (CO₂R⁴) en el compuesto de fórmula 8. La conversión de los ácidos carboxílicos en ésteres es una de las transformaciones más antiguas conocidas en química orgánica, y se conoce una enorme variedad de procedimientos. Para revisiones, véase por ejemplo, C.A. Buehler y D.E. Pearson, *Survey of Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 802-827. Los procedimientos más directos implican poner en contacto los ácidos carboxílicos con alcoholes (p. ej., R⁴OH) en presencia de un catalizador ácido o un agente de acoplamiento deshidratante, o en contacto con compuestos que proporcionan el resto alcohol y que también consumen el agua formada (p. ej., ortoésteres, carbonatos), también típicamente en presencia de un catalizador ácido, o poner en contacto ácidos carboxílicos en presencia de una base con compuestos químicos de tipo agente alquilante en los que el radical R⁴ está unido a un nucleóforo (p. ej., R⁴X en el que X es un grupo saliente en una reacción nucleófila, también conocido como un nucleóforo). Dichos agentes de acoplamiento deshidratantes tales como dicitlohexil-carbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico y carbonildiimidazol, son conocidos en la técnica, pero debido a su coste y a la potencial interferencia del grupo amino, la catálisis ácida es el medio preferido para preparar los compuestos de fórmula 8 a

partir de compuestos de fórmula **7** y alcoholes de fórmula R^4OH . En el método del esquema 6, los compuestos tales como los alcoholes de fórmula R^4OH , ortoésteres (p. ej., $(R^4O)_3CR^a$ en el que R^a es H, OR^4 o un resto carbonado opcionalmente sustituido), carbonatos (p. ej., $R^4OC(O)OR^4$) y compuestos de fórmula R^4X , son agentes de transferencia de R^4 , puesto que proporcionan el resto R^4 necesario para transformar el grupo ácido carboxílico del compuesto de fórmula **7** en el grupo éster del compuesto de fórmula **8**. Como se define en la presente descripción y reivindicaciones, "agente de transferencia de R^4 " significa un compuesto químico capaz de transferir el radical R^4 a un grupo ácido carboxílico (es decir, CO_2H) o anión carboxilato derivado del ácido (es decir, CO_2^-) para formar el correspondiente éster (es decir, CO_2R^4). La reacción catalizada por ácido de los alcoholes de fórmula R^4OH y los correspondientes ortoésteres de fórmula $(R^4O)_3CR^a$ y carbonatos de fórmula $R^4OC(O)OR^4$ como agentes de transferencia de R^4 , funciona mejor cuando son líquidos a la temperatura de la reacción y de un tamaño y complejidad molecular comparativamente moderadas (p. ej., pesos moleculares inferiores a 200, preferiblemente inferiores a 150). La reacción con R^4X como agente de transferencia de R^4 funciona bien para los grupos R^4 de tamaño y complejidad estructural tanto pequeña como grande. A continuación se describen procedimientos ilustrativos para este método.

En un procedimiento que usa un alcohol de fórmula R^4OH como agente de transferencia de R^4 con un catalizador ácido, un compuesto de fórmula **7** se mezcla con típicamente de aproximadamente 2 a 10 volúmenes del alcohol de fórmula R^4OH y un ácido fuerte como catalizador. Los ácidos próticos fuertes tienen un pK_a menor que 3. Los ejemplos de ácidos próticos fuertes útiles incluyen ácido fosfórico, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico. Los ácidos preferiblemente están concentrados y contiene tan poca agua como sea posible. El cloruro de hidrógeno se puede generar ventajosamente añadiendo cloruro de tionilo al alcohol. Los ácidos próticos fuertes útiles también incluyen catalizadores sólidos tales como poliestireno sulfonado y resinas de intercambio iónico perfluoradas tales como Nafion[®]. El ácido sulfúrico concentrado es un ácido barato que funciona bien para este método. Además de los ácidos próticos, se puede usar un ácido de Lewis tal como el fluoruro de boro (p. ej., éterato de BF_3) como ácido fuerte. Típicamente, se usan de aproximadamente 2 a 4 equivalentes molares del ácido con respecto al compuesto de fórmula **7**, pero se pueden usar cantidades menores o mayores. Típicamente, el ácido se añade a la mezcla de reacción el último. La adición del ácido puede ser muy exotérmica, por lo que puede ser necesario el enfriamiento de la mezcla de reacción para mantener la temperatura de reacción deseada y evitar el exceso de ebullición del alcohol. Típicamente, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 20 a 100°C, a menudo alrededor de 70°C. En estas condiciones, la reacción típicamente alcanza la conversión máxima en aproximadamente de 2 a 24 h. La reacción se puede acelerar y lograr mayores conversiones en el éster separando por destilación el agua que se produce; puede ser conveniente añadir más alcohol y/o catalizador ácido para compensar cualquiera de la mezcla de reacción separada por destilación junto con el agua. Tras completarse la reacción, la mezcla se puede concentrar para separar la mayor parte del alcohol (R^4OH) si tiene un punto de ebullición suficientemente bajo. Dicha concentración también puede eliminar los ácidos volátiles tales como el cloruro de hidrógeno. Los catalizadores ácidos poliméricos se pueden eliminar por filtración. La mezcla de reacción típicamente se enfría de aproximadamente 0 a 35°C y se diluye con agua, típicamente de 4 a 8 volúmenes. El pH se ajusta típicamente de aproximadamente 5 a 10, lo más típicamente alrededor de 7, por adición de bases (p. ej., hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio y carbonato de sodio) y también ácidos (p. ej., ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) si es necesario valorar a un pH particular. Si el producto de fórmula **8** forma un sólido, se puede aislar por filtración, lavado y secado. Si el producto de fórmula **8** no forma un sólido, se puede aislar por extracción con un disolvente inmiscible con al agua tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secado de la disolución y evaporación del disolvente. El compuesto de partida de fórmula **7** sin reaccionar a menudo se puede recuperar por acidificación de la mezcla acuosa a aproximadamente pH 2 y concentración de la mezcla para producir la separación del compuesto de fórmula **7**. Este procedimiento se ilustra en la etapa F1 del ejemplo 1.

En un procedimiento que usa un ortoéster de fórmula $(R^4O)_3CR^a$ o un carbonato de fórmula $R^4OC(O)OR^4$ como agente de transferencia de R^4 , también se usa típicamente un ácido fuerte como catalizador. Los ortoésteres más comunes son ortoformatos (es decir, R^a es H) y ortoacetatos (es decir, R^a es CH_3). Estequiométricamente, es necesario al menos un equivalente molar de ortoéster de fórmula $(R^4O)_3CR^a$ o carbonato de fórmula $R^4OC(O)OR^4$ con respecto al ácido carboxílico de fórmula **7** para preparar el éster en ausencia de otros agentes de transferencia de R^4 , pero típicamente se usan de aproximadamente 2 a 8 equivalentes molares para lograr rápidamente rendimientos altos del éster y que sirva como disolvente. También se pueden incluir otros disolventes en la mezcla de reacción, tales como éteres como tetrahidrofurano y *p*-dioxano y alcoholes de fórmula R^4OH , que también pueden funcionar como agentes de transferencia de R^4 en las condiciones de reacción. Si se incluye un disolvente adicional en la mezcla de reacción, típicamente está presente en hasta aproximadamente 10 volúmenes con respecto al compuesto de fórmula **7**. En general, los mismos ácidos útiles para la esterificación con alcoholes también son útiles para la esterificación con ortoésteres y carbonatos. Se usan típicamente de aproximadamente 2 a 4 equivalentes molares del ácido con respecto al compuesto de fórmula **7**, pero se pueden usar cantidades menores o mayores. Típicamente el ácido se añade a la mezcla de reacción el último. Puede ser necesario el enfriamiento durante la adición del ácido para evitar temperaturas excesivas. La mezcla de reacción típicamente se mantiene a una temperatura entre aproximadamente 20 y 100°C, lo más típicamente entre aproximadamente 70 y 80°C. En estas condiciones, la reacción se completa típicamente en aproximadamente de 4 a 24 h. Si los puntos de ebullición lo permiten, el exceso de ortoéster, carbonato, alcohol y/o catalizador ácido se pueden eliminar por destilación o

evaporación para dar un residuo concentrado. La mezcla de reacción se puede tratar y el producto éster de fórmula **8** aislar usando técnicas similares a las descritas para el procedimiento precedente, usando un alcohol de fórmula R^4OH como agente de transferencia de R^4 . Este procedimiento se ilustra en la etapa F2 del ejemplo 1.

5 En un procedimiento que usa un compuesto de fórmula R^4X como el agente de transferencia de R^4 , X es un nucleófilo. Los compuestos de fórmula R^4X se denominan con frecuencia agentes alquilantes, aunque R^4 pueden ser restos carbonados opcionalmente sustituidos además de alquilo. Típicamente, X es la base conjugada de un ácido. Los nucleófilos comunes incluyen halógeno (p. ej., Cl, Br, I), sulfatos tales como $OS(O)_2OR^4$, y sulfonatos tales como $OS(O)_2CH_3$ (metanosulfonato), $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2Ph-p-CH_3$ (*p*-toluenosulfonato). Sin embargo, los nucleófilos útiles para formar ésteres también incluyen pirocarbonatos, silicatos y fosfonatos. Los nucleófilos también incluyen éteres (p.ej., R^4OR^4) cuando el agente de transferencia de R^4 es una sal de oxonio (p. ej., $O(R^4)_3^+BF_4^-$). El compuesto de fórmula **7** se pone en contacto con el compuesto de fórmula R^4X típicamente en un disolvente polar tal como acetona, acetonitrilo o dimetilsulfóxido (DMSO) y en presencia de una base. Típicamente se usan aproximadamente de 1 a 2 equivalentes de cada uno de los compuestos de fórmula R^4X y la base con respecto al compuesto de fórmula **7**. Las bases adecuadas incluyen aminas orgánicas tales como tributilamina y *N,N*-diisopropiletilamina y bases inorgánicas tales como carbonatos, óxidos, hidróxidos y fosfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos (p.ej., Na_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOH, Li_2O , NaOH, KOH, Na_3PO_4 , K_3PO_4). La base y el compuesto de fórmula R^4X se pueden añadir de forma secuencial o simultánea. Típicamente, la reacción se mantiene a una temperatura entre aproximadamente 0 y 120°C, más típicamente entre aproximadamente 10 y 80°C. Es importante mantener una buena agitación, en particular si la base es una base inorgánica que no es fácilmente soluble en el disolvente de la reacción. La velocidad de reacción puede variar sustancialmente dependiendo de las condiciones, pero típicamente la reacción se completa en aproximadamente de 1 a 24 h. Para el tratamiento de la mezcla de reacción, se pueden separar el exceso de disolvente, R^4X y/o la base por evaporación a presión reducida o destilación, y el exceso de base se puede neutralizar o eliminar por extracción con ácido. Si el compuesto de fórmula **8** es un sólido, la dilución de la mezcla de reacción con agua (p. ej., aproximadamente de 4 a 10 volúmenes) a menudo produce la cristalización del compuesto de fórmula **8**, el cual después se puede recoger por filtración, lavado y secado. Si el compuesto de fórmula **8** no cristaliza en la mezcla acuosa, se puede extraer usando un disolvente inmiscible con el agua tal como éter, diclorometano o acetato de etilo, secar la disolución y evaporar el disolvente para dar el compuesto de fórmula **8**. Este procedimiento se ilustra en la etapa F3 del ejemplo 1.

30 Se ha descrito que los compuestos de las fórmulas **7** y **8** tienen utilidad biológica. En particular, la publicación de patente PCT WO 2005/063721 describe compuestos de fórmulas **7** y **8** en las que R^1 es, por ejemplo, ciclopropilo o fenilo sustituido con Br o Cl en la posición para del fenilo, y R^4 es, por ejemplo, alquilo C_1-C_{14} , alcoxilalquilo C_2-C_{14} , hidroxialquilo C_2-C_{14} o bencilo, que son útiles como herbicidas.

35 Sin más elaboración, se cree que el experto en la técnica usando la descripción precedente puede utilizar la presente invención en su extensión completa. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse simplemente ilustrativos, y no limitantes de la descripción de ninguna forma. Las etapas en los siguientes ejemplos ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética general, y el material de partida para cada etapa puede no haberse preparado necesariamente por un procedimiento preparativo particular, cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. Los espectros de RMN de 1H y RMN de ^{13}C se describen en ppm a campo bajo del tetrametilsilano, "s" significa singlete, "m" significa multiplete, "s an." significa singlete ancho.

40 EJEMPLO 1

Preparación de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxilato de metilo

Etapa A: Preparación de monohidrocloreto de ciclopropanocarboximidamida

45 Un reactor de 1 litro equipado con un termopar, línea de alimentación de gas bajo la superficie, cilindro de cloruro de hidrógeno, equilibrador de cilindro y burbujeador de nitrógeno, se lavó por barrido con nitrógeno y se cargó con ciclopropanocarbonitrilo (100 g, 1,5 mol), metanol (48 g, 1,5 mol) y tolueno (400 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 15°C con una ligera presión positiva de nitrógeno mientras se alimentaba el cloruro de hidrógeno anhidro (57 g, 1,55 mol) por debajo de la superficie de la mezcla de reacción durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 23°C. El exceso de cloruro de hidrógeno se purgó burbujeador nitrógeno por debajo de la superficie de la mezcla de reacción y ventilando el efluente gaseoso a través de un lavador de gases con agua durante 2 h. La mezcla se enfrió a 5°C y después se añadió una disolución de amoníaco en metanol (240 ml de una disolución 7 M, 1,7 mol) a lo largo de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. Después de dejarla reposar durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida para separar el exceso de metanol. El producto se filtró, se lavó con tolueno (100 ml) y se secó por succión para dar 170 g (94% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido.

55 RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,8 (s an., 4H), 1,84 (m, 1H), 1,1 (m, 4H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico

Un reactor de 500 ml con camisa, equipado con un peachímetro, sonda de temperatura y embudo de adición dosificador, se cargó con etanol desnaturalizado (contenía 2-propanol al 5%, 30 ml) y agua (150 ml). La mezcla de

reacción se agitó mientras se añadía la sal sódica del oxalacetato de dietilo (70 g, 0,33 mol) a lo largo de 10 minutos. Se dosificó una disolución acuosa de NaOH al 25% (14 g, 56 ml, 0,35 mol) en el vórtice de agitación a lo largo de 1 h mientras se mantenía la temperatura en un intervalo de 25 a 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a 30°C, y se añadió monohidrocloreuro de ciclopropanocarboximidamida (disolución en agua al 32%, 32 g, 0,267 mol). Se añadió una disolución acuosa de NaOH al 25% (31 g, 0,19 mol) a una temperatura en el intervalo de 30 a 35°C a lo largo de 1 h, para así mantener el pH en el intervalo de 10,5-11,5. Después la mezcla naranja resultante se calentó gradualmente a 60°C a lo largo de un periodo de 1 h y se mantuvo a la misma temperatura durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a 45-50°C, y se añadió ácido clorhídrico (al 37% en peso en agua, 50 ml, 0,60 mol) a lo largo de 1 h, a aproximadamente 45°C (Precaución: formación de espuma) hasta que el pH alcanzó aproximadamente 1,5. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se filtró. La torta de filtración resultante se lavó con agua (3x20 ml), se secó con succión y se secó en un horno con vacío a 70°C durante 16 h para proporcionar 42 g (85% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido beige (97% de pureza por ensayo por HPLC) que descompone a 235-236°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,58 (s, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,0 (m, 4H).

RMN ¹C (DMSO-d₆) δ 169,2, 169,0, 157,3, 116,8, 17,7, 14,1.

Etapa C1: Preparación de ácido 5-cloro-2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidina-carboxílico

Un matraz Morton de 2 litros con agitador superior, termopar y embudo de adición se cargó con ácido 2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (161 g, 0,90 mol), ácido clorhídrico (al 37% en peso en agua, 300 g, 250 ml, 3 mol) y agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5-10°C, y se añadió hipoclorito de sodio (disolución acuosa al 14% en peso, 522 g, 0,99 mol) a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se mantuvo a 10-12°C durante 1 h hasta que un ensayo con papel de KI-almidón usando sulfito sódico mostró que no quedaba hipoclorito. La mezcla resultante se enfrió y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua fría (160 ml), y se secó hasta peso constante en un horno con vacío a 50°C para dar 169 g (88% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido que fundía a 189-190°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,4 (s an., 1H), 1,95 (m, 1H), 1,0 (m, 4H).

Etapa C2: Otra preparación de ácido 5-cloro-2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico

Un matraz de múltiples bocas de 500 ml con un agitador superior, termopar y embudo de adición, se cargó con ácido 2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (36 g, 0,20 mol), agua (70 ml) y disolución acuosa de NaOH al 50% en peso (14,4 g, 0,18 mol). La mezcla se agitó a 10°C, y se añadió disolución acuosa de NaOCl al 10,3% (160 g, 0,22 mol) a lo largo de 1,5 h con enfriamiento para mantener la mezcla de reacción a 10°C. La mezcla se enfrió a 5°C y se añadió sulfito sódico hasta que el papel de KI-almidón dio un resultado negativo en el ensayo. Se añadió ácido clorhídrico (al 37% en peso en agua, 44,3 g, 0,443 mol) a 5°C a lo largo de aproximadamente 30 minutos para disminuir el pH a 0,8. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con HCl 1 N frío (20 ml), y se secó hasta peso constante en un horno con vacío a 50°C para dar 40,9 g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido que fundía a 189-190°C.

Etapa D1: Preparación de ácido 5,6-dicloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico

Se añadieron oxicloruro de fósforo (363 g, 221 ml, 2,37 mol) y ácido 5-cloro-2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (169 g, 0,79 mol) a un matraz de 1 litro y se calentó a 90°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C y se añadió a lo largo de 60 minutos a un reactor de 2 litros con camisa, que contenía una mezcla bien agitada de *t*-butanol (280 ml) y agua (750 ml) mientras se mantenía la temperatura a 5-10°C. Después de que la adición de la mezcla de reacción estuviera aproximadamente 70% completa, la mezcla acuosa de *t*-butanol se sembró para iniciar la cristalización, y se continuó la adición de la mezcla de reacción. Al terminar la adición, se añadió agua gradualmente (750 ml) a 10-15°C, y la mezcla se agitó durante 1 h adicional. La mezcla resultante se enfrió a 5°C, se filtró y el sólido recogido se lavó con agua (3 x 50 ml). La torta de filtración resultante se secó en un horno de vacío a 60°C para dar 156 g (85% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido que fundía a 126-127°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,23 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,0 (m, 2H).

Etapa D2: Otra preparación de ácido 5,6-dicloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico

Un matraz de múltiples bocas de 500 ml con un agitador superior, termopar y refrigerante de reflujo se cargó con ácido 5-cloro-2-ciclopropil-1,6-dihidro-6-oxo-4-pirimidinacarboxílico (35,0 g, 0,163 mol), acetato de etilo (105 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1,19 g, 0,016 mol) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de tionilo (48,5 g, 0,408 mol) a temperatura ambiente a lo largo de 50 minutos, y la mezcla de reacción se calentó a 68°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se añadió a lo largo de 30 minutos a un matraz de múltiples bocas de 500 ml que contenía agua (100 ml) mientras se mantenía la temperatura a 10-20°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos adicionales y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica que contenía 35,0 g

(93% de rendimiento) del producto del título se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa E: Preparación de ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico

5 Un matraz de 3 litros se cargó con ácido 5,6-dicloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (280 g, 1,2 mol), amoniaco (al 28% en peso en agua, 350 g, 5,76 mol) y agua (1,26 litros). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h, y se separó el exceso de agua (aproximadamente 600 ml) por destilación a 50°C/9 kPa. Después de enfriar a 20°C, la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso (132 g, 110 ml, 1,32 mol), se enfrió a 5°C y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x200 ml) y se secó en un horno con vacío a 55°C para dar aproximadamente 270 g del compuesto del título en forma de monohidrato, que contenía 8,3% en peso de agua medida por valoración de Karl Fischer, y descomponía a 152°C (después de cristalización en etanol caliente).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,4 (s an., 3H), 1,9 (m, 1H), 0,9 (m, 4H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,3, 169,5, 163,9, 158,5, 108,8, 21,1, 13,8.

Etapa F1: Preparación de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidina-carboxilato de metilo

15 Un matraz de 1 litro equipado con un burbujeador de nitrógeno conectado a una trampa y lavador de gases que contenía sosa cáustica, un embudo de adición, refrigerante de reflujo y termopar, se cargó con monohidrato del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (144 g, 0,62 mol) y metanol (500 ml). Se añadió cloruro de tionilo (185 g, 115 ml, 1,58 mol) a lo largo de aproximadamente 30 minutos con enfriamiento, y después la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla resultante se concentró a 40-45°C/6 kPa para separar el exceso de metanol (aproximadamente 300 ml), y la mezcla de reacción se diluyó con agua (580 ml). Se añadió gota a gota fenoltaleína (5 mg), y disolución acuosa de NaOH al 50% (80 g, 1,0 mol) enfriando a 10-25°C para llevar el pH a
20 aproximadamente 9 como indicaba la aparición de color rosa. Después se añadió el suficiente ácido clorhídrico acuoso 1 N para apagar el color rosa. La suspensión resultante se enfrió a 5°C y se filtró. La torta de filtración filtrada se lavó con agua y se secó hasta peso constante a 50°C/6 kPa para dar 123 g (80% de rendimiento) del compuesto del título con 98% de pureza por análisis por HPLC en forma de un sólido que funde a 147-148°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5,4 (s ancho, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,04 (m, 4H).

25 El filtrado que quedaba se acidificó con ácido clorhídrico (al 37% en peso en agua) para llevar el pH a aproximadamente 2 y después se concentró a vacío. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 14 g de ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (10% de rendimiento recuperado).

Etapa F2: Otra preparación de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidina-carboxilato de metilo

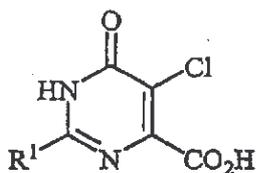
30 Un matraz de múltiples bocas de 500 ml equipado con burbujeador de nitrógeno, embudo de adición, refrigerante de reflujo y termopar, se cargó con monohidrato del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (47,8 g, 0,206 mol), metanol (32 g) y carbonato de dimetilo (94,5 g, 1,05 mol). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (50,0 g, 0,500 mol) a lo largo de aproximadamente 30 minutos con enfriamiento para mantener la temperatura por debajo de 60°C, y después la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 h. La mezcla resultante se enfrió a 15°C y se diluyó con 250 ml de agua. El pH de la masa de reacción se elevó a 5-8 por adición de aproximadamente 42,7 g
35 (0,534 mol) de disolución acuosa de NaOH al 50% en peso a lo largo de 30 minutos, con enfriamiento para mantener la temperatura en el intervalo de 10-15°C. La suspensión resultante se enfrió a 5°C y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua y se secó hasta peso constante a 50°C para dar 43,3 g (93,5% de rendimiento) del compuesto del título con 98% de pureza en forma de un sólido que fundía a 147-148°C.

Etapa F3: Otra preparación de 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxilato de metilo

40 Un reactor de 200 ml equipado con un embudo de adición de 10 ml con camisa bajo un refrigerante de agua fría a -10°C, una entrada de nitrógeno y un agitador superior, se cargó con tributilamina (20,4 g, 0,11 mol) y DMSO (45 ml). La mezcla se agitó a 25°C, y se añadió en porciones monohidrato del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-4-pirimidinacarboxílico (23,1 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C mientras se condensaba el bromometano (13,3 g, 8 ml, 0,14 mol) en el embudo de adición con camisa y después se añadía a la mezcla de
45 reacción a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 3 h adicionales y después se añadió a lo largo de 30 minutos al reactor cargado con agua (200 ml) a 25°C. La suspensión resultante se enfrió a 5°C y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (2x30 ml) y se secó a 60°C en un horno de vacío durante 16 h para dar 18,4 g (81% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino que fundía a 147-148°C.

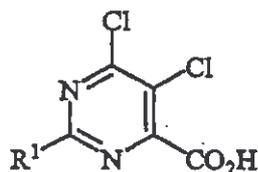
50 Mediante el presente método, se pueden preparar los siguientes compuestos de las Tablas 1-4. En la tabla se usan las siguientes abreviaturas: *t* significa terciario, *i* significa iso, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo, *i*-Pr significa isopropilo, *c*-Pr significa ciclopropilo, Bu significa butilo, *i*-Bu significa isobutilo, y S(O)₂Me significa metilsulfonilo.

Tabla 1



R ¹	R ¹	R ¹
c-Pr 2-Me-c-Pr	4-I-Ph 3-Me-Ph 4-Et-Ph 4-CF ₃ -Ph 4-Me-Ph	4-MeO-Ph 4-MeS-Ph 4-CF ₃ O-Ph 3-Br-5-MeO-Ph 4-MeS(O) ₂ -Ph 4-MeS(O)-Ph 1,3-benzodioxol-5-il o 2-naftalenilo
Ph 4-Cl-Ph 3-Cl-Ph 4-Br-Ph 4-F-Ph 2-F-Ph	3,4-di-Cl-Ph 2,4-di-Cl-Ph 2-F-4-Cl-Ph 3,4-di-Me-Ph 3-F-4-Me-Ph	

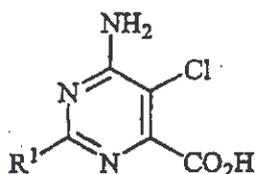
Tabla 2



R ¹	R ¹	R ¹
c-Pr 2-Me-c-Pr	4-I-Ph 3-Me-Ph 4-Et-Ph 4-CF ₃ -Ph 4-Me-Ph	4-MeO-Ph 4-MeS-Ph 4-CF ₃ O-Ph 3-Br-5-MeO-Ph 4-MeS(O) ₂ -Ph 4-MeS(O)-Ph 1,3-benzodioxol-5-ilo 2-naftalenilo
Ph 4-Cl-Ph 3-Cl-Ph 4-Br-Ph 4-F-Ph 2-F-Ph	3,4-di-Cl-Ph 2,4-di-Cl-Ph 2-F-4-Cl-Ph 3,4-di-Me-Ph 3-F-4-Me-Ph	

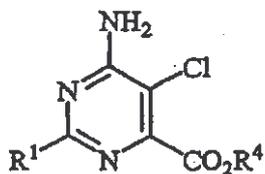
5

Tabla 3



R^1	R^1	R^1
c-Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
2-Me-c-Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
	4-Et-Ph	4-CF ₃ O-Ph
	4-CF ₃ -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) ₂ -Ph
4-Cl-Ph	3,4-di-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-di-Cl-Ph	1,3-benzodioxol-5-il o
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-naftalenilo
4-F-Ph	3,4-di-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

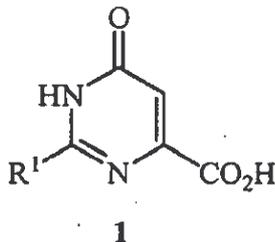
Tabla 4



R^1	R^4	R^1	R^4
c-Pr	CH ₂ CH ₃	c-Pr	(CH ₂) ₇ CH ₃
c-Pr	CH ₃	c-Pr	CH(CH ₃)(CH ₂) ₅ CH ₃
c-Pr	H	c-Pr	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ CH ₃
c-Pr	i-Pr	2-Me-c-Pr	CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₃		
c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
c-Pr	i-Bu		
c-Pr	CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ O(n-Bu)	Ph	CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	4-Cl-Ph	CH ₃
4-Cl-Ph	H	4-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃
4-Cl-Ph	i-Pr	4-CF ₃ -Ph	CH ₃
4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃
4-Cl-Ph	CH ₂ Ph	4-Me-Ph	CH ₂ CH ₃
3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	3,4-di-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Br-Ph	CH ₂ CH ₃	2,4-di-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Br-Ph	CH ₃	2-F-4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Br-Ph	H	3,4-di-Me-Ph	CH ₂ CH ₃
4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	3-F-4-Me-Ph	CH ₃
4-F-Ph	CH ₃	3-F-4-Me-Ph	H
4-F-Ph	H	4-MeO-Ph	CH ₂ CH ₃
2-F-Ph	CH ₂ CH ₃	4-MeS-Ph	CH ₃
4-I-Ph	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃ O-Ph	CH ₂ CH ₃
4-I-Ph	CH ₃	3-Br-5-MeO-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Me-Ph	CH ₃	4-MeS(O) ₂ -Ph	CH ₃
4-Me-Ph	H	4-MeS(O)-Ph	CH ₃
3-Me-Ph	CH ₃	1,3-benzodioxol-5-ilo	CH ₂ CH ₃
4-Et-Ph	CH ₂ CH ₃	2-naftalenilo	CH ₂ CH ₃

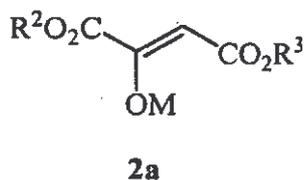
REIVINDICACIONES

1.- Un método para preparar un compuesto de fórmula 1,

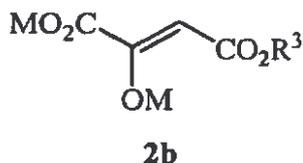


5 en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido, que comprende las etapas de:

(1) poner en contacto una mezcla que comprende (a) un compuesto de fórmula 2a

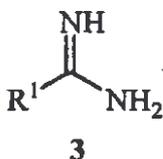


10 en la que M es metal alcalino y R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₄, (b) un alcohol C₁-C₄, y (c) una primera porción de agua, con una disolución que comprende una primera base y una segunda porción de agua, estando dicha base en una cantidad suficiente para crear una primera disolución resultante que tiene un pH en el intervalo de 10 a 14, comprendiendo dicha primera disolución resultante un compuesto de fórmula 2b,



en la que M y R³ se definen como antes para la fórmula 2a;

15 (2) poner en contacto la primera disolución resultante que comprende el compuesto de fórmula 2b con un compuesto de fórmula 3 o una sal de ácido del mismo, o con una disolución que comprende un compuesto de fórmula 3 o una sal de ácido del mismo,



20 en la que R¹ se define como antes para la fórmula 1, y una segunda base en una cantidad suficiente para crear una segunda disolución resultante que tiene un pH en el intervalo de 9 a 12, comprendiendo dicha segunda disolución resultante una sal del compuesto de fórmula 1; y

(3) añadir un ácido a la segunda disolución resultante que comprende la sal del compuesto de fórmula 1 para formar el compuesto de fórmula 1.

2.- El método de la reivindicación 1, en el que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido.

25 3.- El método de la reivindicación 1, en el que la primera base añadida en la etapa (1) es un hidróxido de metal alcalino.

4.- El método de la reivindicación 3, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

5.- El método de la reivindicación 1, en el que el pH de la primera disolución resultante en la etapa (1) está en el intervalo de 11 a 13.

6.- El método de la reivindicación 1, en el que la relación molar del compuesto de fórmula **3** o una sal de ácido del mismo, al compuesto de fórmula **2a** está en el intervalo de 0,7 a 0,9.

5 7.- El método de la reivindicación 1, en el que la segunda base añadida en la etapa (2) es un hidróxido de metal alcalino.

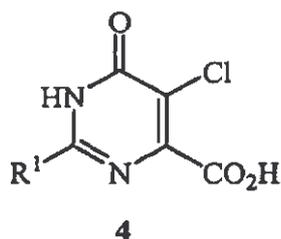
8.- El método de la reivindicación 7, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

10 9.- El método de la reivindicación 1, en el que el pH de la segunda disolución resultante en la etapa (2) está en el intervalo de 10,5 a 11,5.

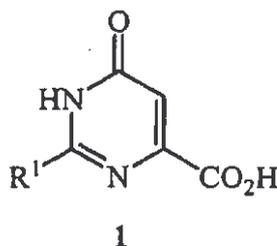
10.- El método de la reivindicación 1, en el que el ácido añadido en la etapa (3) es un ácido mineral.

11.- El método de la reivindicación 10, en el que el ácido es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

12.- Un método para preparar un compuesto de fórmula **4**



15 en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido, usando un compuesto de fórmula **1**,

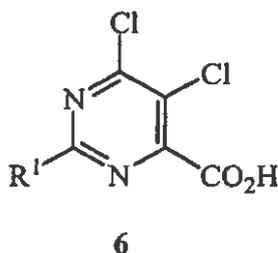


caracterizado por:

preparar el compuesto de fórmula **1** por el método de la reivindicación 1.

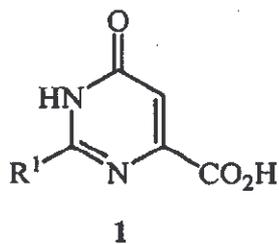
20 13.- El método de la reivindicación 12, que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula **1** con un agente de cloración.

14.- Un método para preparar un compuesto de fórmula **6**



en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido,

25 usando un compuesto de fórmula **1**

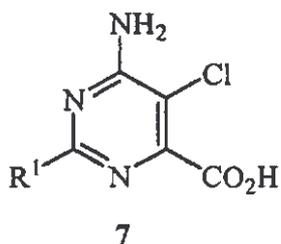


caracterizado por:

preparar el compuesto de fórmula **1** por el método de la reivindicación 1.

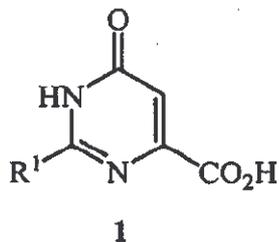
5 15.- El método de la reivindicación 14, que comprende el método de la reivindicación 13 y una etapa adicional que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula **4** con un agente de desplazamiento de cloro.

16.- Un método para preparar el compuesto de fórmula **7**



en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido,

usando un compuesto de fórmula **1**



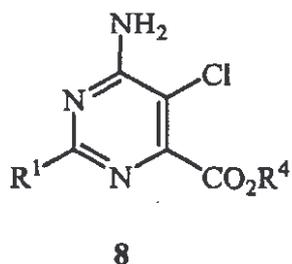
10

caracterizado por:

preparar el compuesto de fórmula **1** por el método de la reivindicación 1.

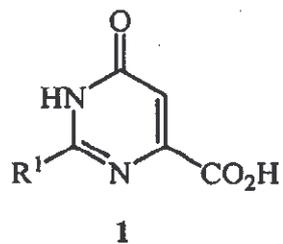
17.- El método de la reivindicación 16, que comprende el método de la reivindicación 15 y una etapa adicional que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula **6** con amoníaco.

15 18.- Un método para preparar el compuesto de fórmula **8**



en la que R¹ es ciclopropilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido, y R⁴ es un resto carbonado opcionalmente sustituido;

usando un compuesto de fórmula **1**



caracterizado por:

preparar el compuesto de fórmula **1** por el método de la reivindicación 1.

- 5 19.- El método de la reivindicación 18, que comprende el método de la reivindicación 17 y una etapa adicional de poner en contacto del compuesto de fórmula **7** con un agente de transferencia de R⁴.
- 20.- El método de la reivindicación 18 o reivindicación 19, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₁₄, alcoxialquilo C₂-C₁₄, hidroxialquilo C₂-C₁₄ o bencilo.
- 21.- El método de la reivindicación 20, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₈ o alcoxialquilo C₂-C₈.
- 22.- El método de la reivindicación 21, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄.
- 10 23.- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R¹ es ciclopropilo.