



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 731 648

51 Int. Cl.:

C07D 239/36 (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 03.08.2015 PCT/JP2015/071930

(87) Fecha y número de publicación internacional: 11.02.2016 WO16021539

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 03.08.2015 E 15829152 (6)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 10.04.2019 EP 3178814

(54) Título: Método para producir un compuesto de pirimidina-1-ol y compuesto intermedio del mismo

(30) Prioridad:

06.08.2014 US 201462033665 P

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 18.11.2019

(73) Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%) 6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku Tokyo 112-8088, JP

(72) Inventor/es:

WATANABE, YUZO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

DESCRIPCIÓN

Método para producir un compuesto de pirimidina-1-ol y compuesto intermedio del mismo

[Campo técnico]

5

10

15

20

25

30

35

40

La presente invención se refiere a un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido, que es un compuesto intermedio clave para producir un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor de orexina y es útil como agente de tratamiento del insomnio y un compuesto intermedio para su producción.

[Técnica de Antecedentes]

Dos tipos de neuropéptidos intracerebrales, orexina-A (OX-A, un péptido que consiste en 33 aminoácidos) y orexina-B (OX-B, un péptido que consiste en 28 aminoácidos), expresados en neuronas localizadas en el hipotálamo del cerebro, se encontraron como ligandos endógenos (Bibliografía de Patentes 5 y Bibliografía No de Patentes 1) de receptores acoplados a proteínas G que existen principalmente en el cerebro, es decir, receptores de orexina (Bibliografía de Patentes 1, Bibliografía de Patentes 2, Bibliografía de Patentes 3 y Bibliografía de Patentes 4). Se sabe que los receptores de orexina incluyen dos subtipos, un receptor OX1 (OX1) como subtipo de tipo 1 y un receptor OX2 (OX2) como subtipo de tipo 2. OX1 se une más selectivamente a OX-A que a OX-B, y OX2 se une a OX-A de manera similar a OX-B. Se encontró que las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas y se han sugerido funciones fisiológicas como mediadores de péptidos de este tipo en un mecanismo central de retroalimentación para regular los comportamientos de alimentación (Bibliografía No de Patentes 1). Por otro lado, se observó que las orexinas también regulan los estados de sueño y vigilia y, por lo tanto, se considera que las orexinas conducen a un nuevo tratamiento para la narcolepsia, así como también para el insomnio y otros trastornos del sueño (Bibliografía No de Patentes 2). Además, se ha sugerido que las señales de orexina en el área tegmental ventral asociadas con la adicción a los narcóticos y la adicción a la nicotina desempeñan papeles importantes en la neuroplasticidad in vivo (Bibliografía No de Patentes 3 y Bibliografía No de Patentes 4). Además, se ha informado que, cuando OX2 es inhibido selectivamente en un experimento con ratas, se alivia la adicción al etanol (Bibliografía No de Patentes 5). Además, se ha informado de que el factor de liberación de corticotropina (CRF) asociado con la depresión y el trastorno de ansiedad en ratas induce la actividad inducida por orexina, y existe la posibilidad de que las orexinas desempeñen papeles importantes en una respuesta al estrés (Bibliografía No de Patentes 6).

5-cloro-2-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol (MK-4305; suvorexant, Bibliografía de Patentes 6) que tiene una acción antagonista de la orexina dual para OX1 y OX2 se ha liberado recientemente como agente terapéutico para el insomnio. Además, E2006 (Lemborexant) se ha desarrollado clínicamente.

En la Bibliografía de Patentes 7, un compuesto representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describe considerablemente como un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor de orexina y se espera que tenga un efecto en el tratamiento del insomnio.

[Quím 1]

[En la fórmula, Q es -CH- o un átomo de nitrógeno, R_{1a} y R_{1b} representan, cada uno independientemente, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} , R_{1c} representa un átomo de hidrógeno, R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} y R_{2d} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R_{3a} , R_{3b} y R_{3c} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R_{3d} representa un átomo de hidrógeno.]

La Bibliografía de Patentes 9 describe la preparación de compuestos de pirimidin-ol como compuestos intermedios en la preparación de antagonistas del receptor de orexina.

Entre ellos, un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) que se puede producir mediante el siguiente método se describe en la Bibliografía de Patentes 8.

45 [Quím. 2]

(a)
$$(A-1)$$

$$(A-2)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-4)$$

$$(A-4)$$

$$(A-5)$$

$$(A-5)$$

$$(A-5)$$

$$(A-6)$$

$$(A-6)$$

$$(A-1)$$

$$(A-2)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-3)$$

$$(A-4)$$

$$(A-5)$$

$$(A-5)$$

$$(A-5)$$

$$(A-5)$$

$$(A-6)$$

$$(A-6)$$

[En las fórmulas, Ac representa un grupo acetilo.]

(1R,2S)-2-{[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropilmetanol (A-5), producido en el método de producción anterior, puede ser producido por reacción de acetato de {(1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[(tosiloxi)metil]ciclopropil}metilo producido a partir de un compuesto (A-3) con 2,4-dimetilpirimidina-5-ol (etapa (g)) e hidrólisis subsiguiente (etapa (d)) tal como se muestra en las siguientes etapas.

[Quím. 3]

5

10

TsO OAC
$$H_3C$$
 OH H_3C OH H_3C

[En las fórmulas, Ac representa un grupo acetilo y Ts representa un grupo p- toluenosulfonilo.]

[Lista de citas]

[Bibliografía de Patentes]

[Bibliografía de Patentes 1]

3

Publicación Internacional PCT Nº WO 1996/34877

[Bibliografía de Patentes 2]

Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación № H10-327888

[Bibliografía de Patentes 3]

5 Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación № H10-327889

[Bibliografía de Patentes 4]

Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación Nº H11-178588

[Bibliografía de Patentes 5]

Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación Nº H10-229887

10 [Bibliografía de Patentes 6]

Publicación Internacional PCT Nº WO 2008/069997

[Bibliografía de Patentes 7]

Publicación Internacional PCT No. WO 2012/039371

[Bibliografía de Patentes 8]

15 Publicación Internacional PCT № WO 2013/123240

[Bibliografía de Patentes 9]

EP 2 626 350

[Bibliografía No de Patentes]

[Bibliografía No de Patentes 1]

20 Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585.

[Bibliografía No de Patentes 2]

Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451.

[Bibliografía No de Patentes 3]

S.L. Borgland et al., Neuron, 2006, 49, 589-601.

25 [Bibliografía No de Patentes 4]

C.J. Winrow et al. Neuropharmacology, 2010, 58, 185-194

[Bibliografía No de Patentes 5]

J.R. Shoblock et al., Psychopharmacology, 2010, 215:191-203.

[Bibliografía No de Patentes 6]

30 T. Ida et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, 270, 318-323.

[Sumario de la Invención]

[Problema Técnico]

En el Ejemplo de Producción 4 en la Bibliografía de Patentes 7 se describe un método para producir 2,4-dimetilpirimidina-5-ol utilizando 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina como material de partida.

35 [Quím. 4]

En el método de producción, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina que sirve como un material de partida es costosa, 2,4-dimetil-5-metoxipirimidina obtenida como un compuesto intermediario es volátil, trimetil aluminio utilizado como un reactivo provoca problemas de salud, tales como la corrosividad e irritación de la piel y tiene un riesgo de ignición

espontánea, y el tribromuro de boro también provoca problemas de salud, tales como corrosión e irritación de la piel, y requiere una manipulación cuidadosa. Por lo tanto, el método de producción tiene problemas cuando se utiliza en la producción industrial.

En las páginas 66 a 69 de la Bibliografía de Patentes 8 se describe un método para producir 2,4-dimetilpirimidina-5-ol utilizando 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina como material de partida.

[Quím. 5]

5

10

El método de producción también tiene problemas, tales como la 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina costosa que se utiliza como un material de partida, y el hidrocloruro de 2,4-dimetil-5-metoxipirimidina obtenido como un compuesto intermedio tiene higroscopicidad. Además, con el fin de que el método de producción a utilizar en la producción industrial, existen problemas, tales como que es difícil controlar las impurezas hidrogenadas en la posición 2 o 4 en la metilación en la posición 2 y en la posición 4 de pirimidina utilizando cloruro de metil-magnesio.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido, y en particular, 2,4-dimetilpirimidina-5-ol, utilizado en la producción industrial.

15 [Solución del problema]

La presente invención incluye los siguientes aspectos.

[1] Un método para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo.

[Quím. 7]

$$\begin{array}{c}
R^1 \\
OH \\
R^2 \\
N
\end{array}$$
(I)

[En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.], que comprende una etapa de hidrolizar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

[Quím. 6]

[En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.]

25 [2] El método de producción de acuerdo con [1], que comprende una etapa de producir un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

[Quím. 10]

$$\begin{array}{ccc}
R^1 & & \\
N & & \\
R^2 & N & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{ccc}
NO_2 & & \\
\end{array}$$
(V)

[En la fórmula, R^1 y R^2 representan grupos alquilo C_{1-6} que son iguales o diferentes entre sí.]

[Quím. 8]

$$\begin{array}{cccc}
O & & & & & & & \\
R_1 & & & & & & & \\
& & & & & & & & \\
N & & & & & & & \\
N & & & & & & & \\
N_1 & & & & & & & \\
N_2 & & & & & & & \\
N_3 & & & & & & & \\
\end{array}$$
(IV)

5 [En la fórmula, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} .]

[Quím. 9]

$$R^2 \stackrel{\text{NH}_2}{\swarrow} (VI)$$

[En la fórmula, R² representa un grupo alquilo C₁₋₆]; y

una etapa de hidrolizar el compuesto de Fórmula (V) o su sal.

10 [3] El método de producción de acuerdo con [1], que comprende una etapa de producir un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (III) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal

[Quím. 12]

$$\begin{array}{ccc}
O & & & & & \\
R^1 & & & & & \\
N & & & & & \\
N_1 & & & & & \\
N_2 & & & & & \\
N_3 & & & & & \\
\end{array}$$
(IV)

15 [En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.]

[Quím. 11]

[En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.];

una etapa de producir un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

[Quím. 14]

20

$$\begin{array}{cccc}
R^1 & & & \\
N & & & \\
R^2 & N & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R^1 & & & & \\
NO_2 & & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{ccccc}
(V) & & & \\
\end{array}$$

[En la fórmula, R^1 y R^2 representan grupos alquilo C_{1-6} que son iguales o diferentes entre sí.]

[Quím. 13]

$$R^2 \stackrel{\text{NH}_2}{\swarrow} (VI)$$

[En la fórmula, R² representa un grupo alquilo C₁₋₆₋]; y

5 una etapa de hidrolizar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

[4] El método de producción de acuerdo con [1], que comprende una etapa de producir un compuesto de Fórmula (III) haciendo reaccionar 4-nitrofenol con un compuesto de Fórmula (VII)

[Quím. 15]

$$R^1$$
 X (VII)

[En la fórmula, X representa cloro o bromo, y R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.]

[Quím. 16]

10

[En la fórmula, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} .];

una etapa de producir un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (III) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal

[Quím. 17]

[En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.];

una etapa de producir un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo, haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

[Quím. 18]

$$R^2 \stackrel{\text{NH}_2}{\swarrow} (VI)$$

25 [En la fórmula, R² representa un grupo alquilo C₁₋₆.]

[Quím. 19]

$$\begin{array}{ccc}
R^1 & & (V) \\
R^2 & N & NO_2
\end{array}$$

[En la fórmula, R^1 y R^2 representan grupos alquilo C_{1-6} que son iguales o diferentes entre sí]; y una etapa de hidrolizar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

[5] El método de producción de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en donde R¹ y R² son ambos grupos metilo.

[6] Un compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo.

[Quím. 20]

5

15

25

30

35

$$\begin{array}{ccc}
R^1 & & & \\
N & & & \\
R^2 & N & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{ccc}
NO_2 & & & \\
\end{array}$$
(V)

[En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.]

10 [7] El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con [6], en donde R¹ y R² son ambos grupos metilo.

[Efectos Ventajosos de la Invención]

La presente invención proporciona un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido que es un compuesto intermedio para producir un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor de orexina y es útil como agente para el tratamiento del insomnio, y un compuesto intermedio del mismo. En el método de producción de la presente invención, se puede utilizar un material de partida económico y fácilmente disponible, la regioselectividad de un grupo sustituyente se controla fácilmente y las impurezas se controlan fácilmente, y se puede producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido sin utilizar reactivos y compuestos intermedios que provocan problemas de salud, riesgos y similares. Por lo tanto, el método de producción es adecuado para la producción industrial.

20 [Descripción de Realizaciones]

A continuación, se describirán los significados de los símbolos, términos, expresiones y similares descritos en esta memoria descriptiva y la presente invención se describirá en detalle.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, ejemplos específicos de una sal incluyen sales de ácidos hidrohalogénicos (por ejemplo, hidrofluoruro, hidrocloruro, hidrobromuro e hidroyoduro) y sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato y bicarbonato).

La presente invención incluye un compuesto marcado isotópicamente del compuesto descrito en esta memoria descriptiva y un método de producción que utiliza el mismo. El compuesto marcado isotópicamente es el mismo que el compuesto descrito en la memoria descriptiva, excepto que uno o más átomos están reemplazados por átomos, cuya masa atómica y número de masa son diferentes de los que se encuentran normalmente en la naturaleza. Isótopos que pueden incorporarse en el compuesto de acuerdo con la presente invención son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor del compuesto, e incluyen ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵O y ¹⁸F.

El "grupo alquilo C₁₋₆" en R¹ y R² representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, grupos alquilo lineales o ramificados tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metil-2-etilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 3-metilpentilo. Como otro aspecto, se ejemplifica un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y similares. Como aún otro aspecto, se ejemplifica un grupo metilo.

40 Un método para producir 2,4-pirimidina-5-ol disustituido o una sal de la misma de acuerdo con la presente invención incluye una etapa de hidrolizar un compuesto (V) o una sal del mismo (cuarta etapa; Etapa 4). Además, como otro aspecto, un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido de acuerdo con la presente invención incluye una

etapa (tercera etapa; Etapa 3) de producir un compuesto (V) o una sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto (IV) o una sal del mismo con un derivado de amidina (VI) o una sal del mismo en presencia de una base, y la cuarta etapa. Además, como aún otro aspecto, un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido o una sal de la misma de acuerdo con la presente invención incluye una etapa (segunda etapa; Etapa 2) de producir un compuesto (IV) o una sal del mismo mediante una reacción de condensación de N,N-dimetilformamida dimetil acetal y un compuesto (III), la tercera etapa y la cuarta etapa. Además, como todavía otro aspecto, un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención incluye una etapa (primera etapa; Etapa 1) para producir un compuesto de 4-nitrofeniloximetil cetona (III) haciendo reaccionar un compuesto de halometilcetona (VII) con 4-nitrofenol (II), la segunda etapa, la tercera etapa y la cuarta etapa.

10 [Quím. 21]

5

HO
$$(VII)$$
 (VII) $(VIII)$ $(VIII)$

[En las fórmulas, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.]

De aquí en adelante, estas etapas se describirán en detalle.

(Primera etapa)

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto de 4-nitrofeniloximetilcetona (III) de acuerdo con una reacción de alguilación de un compuesto de halometil cetona (VII) y un grupo hidroxilo fenólico de 4-nitrofenol (II).

Técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica se pueden utilizar para la reacción de alquilación del grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, el compuesto (VII) y el compuesto (II) se utilizan en cantidades equivalentes o cualquiera de ellos se utiliza en una cantidad mayor. Una mezcla de los mismos se agita, en general, durante 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base, en un disolvente inerte a la reacción, en cualquier lugar desde un intervalo de enfriamiento a un intervalo de calentamiento, pero preferiblemente en un intervalo de calentamiento. Disolventes a modo de ejemplo utilizados aquí no están particularmente limitados, e incluyen cetonas, tales como acetona y metiletilcetona, nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano, disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. Además, bases a modo de ejemplo utilizadas aquí pueden incluir bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

30 (Segunda etapa)

20

25

35

40

Esta etapa es una etapa de producir un compuesto (IV) o una sal del mismo de acuerdo con una reacción de condensación de un compuesto 4-nitrofeniloxi metil cetona (III) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal.

Técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica pueden utilizarse para la reacción de condensación. Por ejemplo, el compuesto (III) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal se utilizan en cantidades equivalentes o cualquiera de los mismos se utiliza en una cantidad mayor. Una mezcla de los mismos se agita, en general, durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte a la reacción, en cualquier lugar desde un intervalo de enfriamiento a un intervalo de calentamiento, pero preferiblemente en un intervalo de calentamiento. Disolventes a modo de ejemplo utilizados aquí no están particularmente limitados, e incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres y mezclas de los mismos. Además, con el fin de que la reacción transcurra sin problemas, se puede agregar un ácido de una cantidad catalítica.

(Tercera etapa)

Esta etapa es una etapa de producir un compuesto (V) de 5-(4-(nitrofenil)oxi)pirimidina 2,4-disustituida que es un compuesto de la presente invención o una sal de la misma de acuerdo con una reacción de construcción del anillo de pirimidina de un compuesto (IV) o una sal del mismo y un derivado de amidina (VI) o una sal del mismo.

Técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica pueden utilizarse para la reacción de construcción del anillo de pirimidina. Por ejemplo, un compuesto (IV) o una sal del mismo y un compuesto (VI) o una sal del mismo se utilizan en cantidades equivalentes o cualquiera de los mismos se utiliza en una cantidad mayor. Una mezcla de los mismos se agita, en general, durante 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base, en un disolvente inerte a la reacción, en cualquier lugar desde un intervalo de enfriamiento a un intervalo de calentamiento, pero preferiblemente en un intervalo de calentamiento. Disolventes a modo de ejemplo utilizados aquí no están particularmente limitados, e incluyen cetonas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, disolventes polares apróticos, nitrilos y mezclas de los mismos. Además, se puede utilizar una sal por adición de ácidos tal como el derivado de amidina. Bases a modo de ejemplo utilizadas aquí pueden incluir bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

(Cuarta etapa)

Esta etapa es una etapa para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido o una sal del mismo de acuerdo con una reacción de hidrólisis de una 5-(4-(nitrofenil)oxi)pirimidina 2,4-disustituida compuesto (V), que es un compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

- Para la reacción de hidrólisis se pueden utilizar técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se utiliza el compuesto (V) o la sal del mismo, y cantidades equivalentes o una cantidad mayor de base. Una mezcla de los mismos se agita, en general, durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte a la reacción, en cualquier lugar desde un intervalo de enfriamiento a un intervalo de calentamiento, pero preferiblemente en un intervalo de calentamiento. Disolventes a modo de ejemplo utilizados aquí no están particularmente limitados, e incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, disolventes polares apróticos, nitrilos, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol, agua y mezclas de los mismos. Bases a modo de ejemplo utilizadas aquí pueden incluir bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de trisodio y fosfato de tripotasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.
- 30 El método de producción de acuerdo con la presente invención tiene las siguientes características.
 - (1) En los métodos descritos en la Bibliografía de Patentes 7 y en la Bibliografía de Patentes 8, se utiliza 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina costosa como material de partida. Sin embargo, en el método de producción de acuerdo con la presente invención, se puede producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido utilizando 4-nitrofenol económico y fácilmente disponible como material de partida.
- 35 (2) En los métodos descritos en la Bibliografía de Patentes 7 y en la Bibliografía de Patentes 8, es difícil controlar la regioselectividad porque se utiliza trimetil aluminio o cloruro de metil magnesio para introducir un grupo metilo en la dicloropirimidina. Sin embargo, en el método de producción de acuerdo con la presente invención, seleccionando apropiadamente un reactivo utilizado como el compuesto (VI) o el compuesto (VII), se puede introducir cualquiera de R¹ y R² y, por lo tanto, la regioselectividad se controla fácilmente y las impurezas también son fácilmente controladas.
 - (3) pirimidina-5-ol 2,4-disustituido se puede producir sin utilizar reactivos y compuesto intermedios que provocan problemas de salud, tales como la corrosión e irritación de la piel, y tienen un riesgo de ignición espontánea, volatilidad e higroscopicidad y se utilizan en los métodos descritos en la Bibliografía de Patentes 7 y en la Bibliografía de Patentes 8.
- Además, durante la condensación de N,N-dimetilformamida dimetil acetal y el compuesto (III), un grupo 4-nitrofenilo ayuda a la condensación regioselectiva para proporcionar el compuesto (IV), y, adicionalmente, sirve como un grupo protector separable en condiciones relativamente suaves en la cuarta etapa.

[Ejemplos]

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalle con referencia a ejemplos.

Los desplazamientos químicos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (1 H-RMN) se registraron en unidades δ (ppm) con relación al tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento se registraron en hercios (Hz). En los patrones, s indica singlete, d indica doblete, br indica ancho y m indica multiplete.

La ¹H-RMN se midió utilizando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear JNM-AL400 (400 MHz) comercialmente disponible de JEOL.

En los siguientes ejemplos, la expresión "temperatura ambiente" indica, en general, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. A menos que se especifique lo contrario, % representa un porcentaje en peso.

Ejemplo 1 Producción de 2,4 dimetilpirimidina-5-ol

[Quím. 22]

5

10

15

20

HO
$$\begin{array}{c}
(1) \\
NO_{2}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(2) \\
NO_{2}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(2) \\
H_{3}C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(3) \\
N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(H_{3}) \\
N
\end{array}$$

(1) Producción de 1-(4-nitrofenoxi)propan-2-ona

[Quím. 23]

Una mezcla de 4-nitrofenol (10,0 g, 71,9 mmol), carbonato de potasio (10,4 g, 75,5 mmol) y acetona (70 ml) se agitó durante 30 minutos a 65 °C (temperatura externa). Se añadió gota a gota cloroacetona (pureza del 96%, 6,3 ml, 75,5 mmol) a la mezcla de reacción a 65°C (temperatura externa) y la mezcla obtenida se agitó durante 9 horas a 65 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se añadió agua (120 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con agua (100 ml) y se secó a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (10,9 g, 77%). ¹H-RMN (CD₃Cl) ō (ppm): 2,31 (3 H, s), 4,67 (2 H, s), 6,95 (2 H, d, J = 9,3 Hz), 8,22 (2 H, d, J = 9.3 Hz)

(2) Producción de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenoxi)but-3-en-2-ona

[Quím. 24]

$$H_3C$$
 N
 CH_3
 NO_2

Una mezcla de 1-(4-nitrofenoxi)propan-2-ona (4,20 g, 21,5 mmol), tolueno (12,6 ml) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (3,17 ml, 23,7 mmol) se agitó durante 21 horas a 80 °C (temperatura externa). Se añadió tolueno (8,4 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se agitó a temperatura ambiente. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora al tiempo que se enfriaba en un baño de hielo, y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con tolueno (4,2 ml) y luego se secó a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (2,95 g, 55%). ¹H-NMR (CD₃Cl) δ (ppm): 2,00 (3 H, br s), 3,01 (6 H, s), 6,90-7,16 (2 H, brm), 7,16-7,46 (1 H, br s), 8,22 (2 H, d, J = 8,8 Hz)

(3) Producción de 2,4-dimetil-5-(4-nitrofenoxi)pirimidina

[Quím. 25]

5

10

15

20

25

30

Una mezcla de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenoxi)but-3-en-2-ona (3,00 g, 12,0 mmol), hidrocloruro de acetamidina (pureza 96%, 1,42 g, 14,4 mmol), carbonato de potasio (2,00 g, 14,4 mmol) y acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 18 horas a 80 °C (temperatura externa) y luego se añadieron hidrocloruro de acetamidina (pureza del 96%, 1,42 g, 14,4 mmol) y carbonato de potasio (2,00 g, 14,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 23 horas a 80 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas orgánicas se separaron y se lavaron con una solución salina al 10% (6 ml). Las capas orgánicas obtenidas se secaron utilizando sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó un disolvente a presión reducida. Los residuos obtenidos se solidificaron utilizando acetato de etilo-heptano (4,5 ml:9 ml) y se filtraron. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo-heptano (1 ml:2 ml) y luego se secó a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (2,51 g, 85%).

H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,40 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 6,96 (2 H, d, J = 9.0 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 9.0 Hz), 8,32 (1 H, s)

(4) Producción de 2,4-dimetilpirimidina-5-ol

Una mezcla de 2,4-dimetil-5-(4-nitrofenoxi)pirimidina (2,50 g, 10,2 mmol), metanol (12,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 48% (2,55 g, 30,6 mmol) se agitó durante 20 horas a 60 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron a ello tolueno (25 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, las capas acuosas se separaron después y las capas acuosas se concentraron a una capacidad interna de 12,5 ml a presión reducida. Se añadieron tolueno (6,25 ml), ácido clorhídrico concentrado (5.31 g. 51.0 mmol) y acetato de etilo (6.25 ml) a la solución concentrada obtenida en un baño de hielo. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las fases acuosas se separaron y se lavaron con tolueno-acetato de etilo (6,25 ml;6,25 ml). Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (25 ml) a las capas acuosas obtenidas, y luego se añadieron 5 mol/l de hidróxido de sodio acuoso en un baño de hielo para ajustar un pH de 6-7. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, las capas orgánicas se separaron y las capas acuosas se volvieron a extraer con 2-metiltetrahidrofurano (25 ml). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y luego se lavaron con agua (2,5 ml) y se evaporó un disolvente a presión reducida. Se añadió tolueno (6,25 ml) a los residuos obtenidos y se suspendió y se agitó a 50 ºC (temperatura externa). La mezcla se agitó durante 1,5 horas en un baño de hielo y luego se filtró. El sólido obtenido se lavó con tolueno (1,25 ml) y luego se secó a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (1,16 g, 91%). ¹H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,51 (3 H, s), 2,65 (3 H, s), 8,03 (1 H, s), 9,87 (1H, brs)

Ejemplo 2 Producción de 2,4 dimetilpirimidina-5-ol [Quím. 27]

(1) Producción de 1-(4-nitrofenoxi)propan-2-ona

[Quím. 28]

5

10

15

20

25

30

35

40

Una mezcla de 4-nitrofenol (100 g, 719 mmol), carbonato de potasio (104 g, 755 mmol) y acetona (700 ml) se agitó durante 45 minutos a 45 °C (temperatura externa). Se añadió gota a gota cloroacetona (pureza 96.3%, 72.5 g, 755 mmol) a la mezcla de reacción a 45 °C (temperatura externa), y la mezcla obtenida se agitó durante 15 horas a 60 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se añadieron agua (800 ml) y acetato de etilo (1000 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, luego se separaron las capas orgánicas y a ello se añadieron 0,5 mol/l de hidróxido sódico acuoso (500 ml) y cloruro de sodio (50 g). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas orgánicas se separaron después y se lavaron con una solución salina al 10% (500 ml). Se evaporó un disolvente a presión reducida, los residuos obtenidos se disolvieron con tolueno (500 ml) a 60 °C (temperatura externa) y luego se enfriaron a 5 °C (temperatura externa) y se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con tolueno (50 ml) y se secó a 40 °C a presión reducida, y luego se obtuvo un compuesto objetivo (109 g, 78%).

¹H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,31 (3 H, s), 4,67 (2 H, s), 6,95 (2 H, d, J = 9,3 Hz), 8,22 (2 H, d, J = 9.3 Hz)

(2) Producción de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenoxi)but-3-en-2-ona

[Quím. 29]

$$H_3C$$
 N
 CH_3
 NO_2

Una mezcla de 1-(4-nitrofenoxi)propan-2-ona (109 g, 557 mmol), tolueno (326 ml) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (pureza 98,3%, 82,9 ml, 613 mmol) se agitó durante 21 horas a 80 °C (temperatura externa). Se añadió tolueno (217 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se agitó a temperatura ambiente. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas mientras se enfriaba en un baño de hielo, y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con tolueno (109 ml) y luego se secó a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (57,0 g, 41%).

¹H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,00 (3 H, brs), 3,01 (6 H, s), 6,90-7,16 (2 H, brm), 7,16-7,46 (1H, brs), 8,22 (2H, d, J = 8,8 Hz)

(3) Producción de 2.4 dimetil-5-(4-nitrofenoxi)pirimidina

[Quím. 30]

$$H_3C$$
 N
 O
 NO_2

Una mezcla de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenoxi)but-3-en-2-ona (56,8 g, 227 mmol), hidrocloruro de acetamidina (pureza 96,7%, 53,3 g, 545 mmol), carbonato de potasio (pureza 99,5%, 75,7 g, 545 mmol) y acetonitrilo (568 ml) se agitó durante 20 horas a 80 °C (temperatura externa) y luego se añadieron hidrocloruro de acetamidina (pureza 96,7%, 2,22 g, 22,7 mmol) y carbonato de potasio (pureza 99,5%, 3,15 g, 22,7 mmol) a la mezcla de reacción a 80 °C (temperatura externa) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se añadieron a ello agua (568 ml) y acetato de etilo (568 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas orgánicas se separaron y se lavaron con una solución salina al 10% (284 ml). Se evaporó un disolvente a presión reducida, los residuos obtenidos se disolvieron con acetato de etilo (85,2 ml) a 60 °C (temperatura externa) y luego se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió gota a gota heptano (170 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo-heptano (18,9 ml: 37,9 ml) y se secó a 50 °C a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (45,5 g, 82%).

¹H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,40 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 9.0 Hz), 8.32 (1 H, s)

(4) Producción de 2,4 dimetilpirimidina-5-ol

[Quím. 31]

5 Una mezcla de 2,4-dimetil-5-(4-nitrofenoxi)pirimidina (39,8 g, 162 mmol), metanol (199 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 48% (40,6 g, 487 mmol) se agitó durante 18 horas a 60 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron tolueno (398 ml) y agua (159 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, las capas acuosas se separaron y las capas acuosas se concentraron a una capacidad interna de 199 ml a presión reducida. Se añadieron tolueno (99,5 ml), ácido clorhídrico concentrado 10 (84,5 g, 811 mmol) y acetato de etilo (99,5 ml) a la solución concentrada obtenida en un baño de hielo. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas acuosas se separaron después y se lavaron con tolueno-acetato de etilo (99,5 ml:99,5 ml). Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (398 ml) a las capas acuosas obtenidas v luego se añadieron 5 mol/l de hidróxido de sodio acuoso en un baño de hielo para ajustar un pH de 6-7. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, las capas orgánicas se separaron y las capas acuosas se 15 volvieron a extraer con 2-metiltetrahidrofurano (398 ml). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y luego se lavaron con aqua (39,8 ml) y se evaporó un disolvente a presión reducida. Se añadió tolueno (99,5 ml) a los residuos obtenidos y se suspendió y se agitó a 50 ºC (temperatura externa). La mezcla se agitó durante 1,5 horas en un baño de hielo y luego se filtró. El sólido obtenido se lavó con tolueno (19,9 ml) y luego se secó a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (18,8 g, 93%).

¹H-RMN (CD₃ Cl) δ (ppm): 2,51 (3 H, s), 2,65 (3 H, s), 8,02 (1 H, s), 10,1 (1 H, brs)

Ejemplo 3 Producción de 2,4-dimetilpirimidina-5-ol

[Quím. 32]

20

(1) Producción de 1-(4-nitrofenoxi)propan -2-ona

25 [Quím. 33]

30

$$H_3C$$
 O O O O O

Una mezcla de 4-nitrofenol (10,0 g, 71,9 mmol), carbonato de potasio (10,4 g, 75,5 mmol) y acetonitrilo (70 ml) se agitó durante 30 minutos a 60 °C (temperatura externa). Se añadió gota a gota cloroacetona (pureza del 96,3%, 6,29 ml, 75,5 mmol) a la mezcla de reacción a 60 °C (temperatura externa), y la mezcla obtenida se agitó durante 13,5 horas a 60 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y agua (60 ml) y tolueno (70 ml) se añadieron luego a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, y las capas orgánicas se separaron y se lavaron con una solución salina al 10% (50 ml). Se

evaporó un disolvente a presión reducida, los residuos obtenidos se disolvieron con tolueno (50 ml) a 60 $^{\circ}$ C (temperatura externa) y luego se enfriaron en un baño de hielo y se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con tolueno (5 ml) y se secó a presión reducida a 50 $^{\circ}$ C, y luego se obtuvo un compuesto objetivo (12,1 g, 86%). 1 H-RMN (CD₃Cl) $^{\circ}$ C (ppm): 2,31 (3 H, s), 4,67 (2 H, s), 6,95 (2 H, d, J = 9,3 Hz), 8,22 (2 H, d, J = 9.3 Hz)

(2) Producción de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenoxi)but-3-en-2-ona

[Quím. 34]

5

10

15

20

25

30

$$H_3C$$
 N
 CH_3
 NO_2

Una mezcla de 1-(4-nitrofenoxi)propan-2-ona (12,1 g, 61,9 mmol), tolueno (36,3 ml) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (pureza 98,3%, 9,22 ml, 68,1 mmol) se agitó durante 21 horas a 80 °C (temperatura externa). Se añadió tolueno (24,2 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se enfrió a temperatura ambiente. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se enfriaba en un baño de hielo y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con tolueno (12,1 ml) y luego se secó a temperatura ambiente a presión reducida, y se obtuvo una forma bruta (7,76 g, 50%) de un compuesto objetivo. Tolueno-metanol (23.3 ml: 3.88 ml) se añadió a la forma bruta (7,76 g) y se suspendió y se agitó a 80 °C (temperatura externa), y se añadió tolueno (15,5 ml) a la misma temperatura y se enfrió a temperatura ambiente. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se enfriaba en un baño de hielo, y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con tolueno (7,76 ml) y luego se secó a temperatura ambiente a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (5,90 g, 38%).

 1 H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,00 (3 H, brs), 3,01 (6 H, s), 6,90-7,16 (2 H, brm), 7,16-7,46 (1H, brs), 8,22 (2H, d, J = 8,8 Hz)

(3) Producción de 2,4-dimetil-5-(4-nitrofenoxi)pirimidina

[Quím. 35]

Una mezcla de (Z)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenoxi)but-3-en-2-ona (3,00 g, 12,0 mmol), hidrocloruro de acetamidina (pureza 96%, 2,83 g, 28.8 mmol), fosfato tripotásico (pureza 98%, 6,23 g, 28,8 mmol) y acetonitrilo (21,0 ml) se agitó durante 22 horas a 80 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se añadieron agua (18,0 ml) y acetato de etilo (21,0 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas orgánicas se separaron y se lavaron con una solución salina al 10% (15 ml). Se evaporó un disolvente a presión reducida, los residuos obtenidos se disolvieron con metanol (15,0 ml) a 50 °C (temperatura externa) y luego se enfriaron en un baño de hielo, y se añadió agua (45,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas en un baño de hielo y luego se filtró un sólido precipitado. El sólido obtenido se lavó con agua (6,00 ml) y luego se secó a temperatura ambiente a presión reducida y se obtuvo un compuesto objetivo (2,78 g, 95%). ¹H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,40 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 6,96 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 9.0 Hz), 8.32 (1 H, s)

(4) Producción de 2,4-dimetilpirimidina-5-ol

35 [Quím. 36]

ES 2 731 648 T3

Una mezcla de 2,4-dimetil-5-(4-nitrofenoxi)pirimidina (3,58 g, 14,6 mmol), metanol (17,9 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 48% (3,65 g, 43,8 mmol) se agitó durante 19 horas a 60 °C (temperatura externa). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron a ello tolueno (35,8 ml) y agua (14,3 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente, y las capas acuosas se separaron luego y las capas acuosas se concentraron a una capacidad interna de 17,9 ml a presión reducida. Se añadieron tolueno (8,95 ml), ácido clorhídrico concentrado (7,60 g, 73,0 mmol) y acetato de etilo (8,95 ml) a la solución concentrada obtenida en un baño de hielo. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas acuosas se separaron y se lavaron con tolueno-acetato de etilo (8,95 ml). Se añadió acetato de etilo (35,8 ml) a las capas acuosas obtenidas, y se agregaron 5 mol/l de hidróxido de sodio acuoso en un baño de hielo para ajustar un pH de 6-7. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente y las capas orgánicas se separaron y las capas acuosas se volvieron a extraer con acetato de etilo (35,8 ml). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y luego se lavaron con agua (1,07 ml) y se evaporó un disolvente a presión reducida. Se añadió tolueno (8,95 ml) a los residuos obtenidos y se suspendió y se agitó a 50°C (temperatura externa). La mezcla se agitó durante 2 horas en un baño de hielo y luego se filtró. El sólido obtenido se lavó con tolueno (1,79 ml) y luego se secó a 50 °C a presión reducida, y se obtuvo un compuesto objetivo (1,67 g, 92%).

 1 H-RMN (CD₃Cl) δ (ppm): 2,51 (3 H, s), 2,65 (3 H, s), 8,02 (1 H, s), 10,01 (1 H, brs)

[Aplicabilidad industrial]

La presente invención proporciona un método para producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido que es un compuesto intermedio para producir un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor de orexina y es útil como un agente para el tratamiento del insomnio, y un compuesto intermedio del mismo. En el método de producción de la presente invención, se puede utilizar un material de partida económico y fácilmente disponible, la regioselectividad de un grupo sustituyente se controla fácilmente y las impurezas se controlan fácilmente, y se puede producir pirimidina-5-ol 2,4-disustituido sin utilizar reactivos y compuestos intermedios que provocan problemas de salud, riesgos y similares. Por lo tanto, el método de producción es adecuado para la producción industrial.

25

20

5

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo [Quím. 2]

$$\begin{array}{c}
R^1 \\
OH \\
R^2 \\
N
\end{array}$$
(I)

5 [En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.], que comprende una etapa de hidrolizar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

[Quím. 1]

[En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.]

10 2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de producir un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

[Quím. 5]

15 [En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.]

[Quím. 3]

$$\begin{array}{cccc}
O & & & & & \\
R^1 & & & & & & \\
N & & & & & & \\
N_1 & & & & & & \\
N_2 & & & & & & \\
N_3 & & & & & & \\
N_4 & & & & & & \\
N_5 & & & & & \\
N_5 & & & & & \\
N_5 & & & & & \\
N_5 & & & & & \\
N_5 & & & & & \\
N_5$$

[En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆₋]

[Quím. 4]

20

25

$$R^2 \stackrel{NH_2}{\longleftarrow} (VI)$$

[En la fórmula, R² representa un grupo alquilo C₁₋₆]; y

una etapa de hidrolizar el compuesto de Fórmula (V) o su sal.

3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de producir un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (III) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal

[Quím. 7]

$$\begin{array}{ccc}
O & & & & \\
R^1 & & & & \\
N & & & & \\
N & & & & \\
H_3C & & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
O & & & & \\
N & & & & \\
NO_2 & & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{ccccc}
(IV)$$

[En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.]

[Quím. 6]

5

[En la fórmula, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} .];

una etapa de producir un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

[Quím. 9]

10

[En la fórmula, R^1 y R^2 representan grupos alquilo C_{1-6} que son iguales o diferentes entre sí.]

[Quím. 8]

$$R^2 \stackrel{\text{NH}_2}{\swarrow} (VI)$$

[En la fórmula, R² representa un grupo alquilo C₁₋₆₋]; y

una etapa de hidrolizar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de producir un compuesto de Fórmula (III) haciendo reaccionar 4-nitrofenol con un compuesto de Fórmula (VII)

[Quím. 10]

$$R^1$$
 X (VII)

20

[En la fórmula, X representa cloro o bromo, y R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.]

[Quím. 11]

[En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.];

una etapa de producir un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (III) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal

[Quím. 12]

$$\begin{array}{ccc}
O & & & & \\
R^1 & & & & \\
N & & & & \\
N & & & & \\
N_1 & & & & \\
N_2 & & & & \\
N_3 & & & & \\
\end{array}$$
(IV)

5 [En la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆.];

una etapa de producir un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo, haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

[Quím. 13]

$$R^2 \stackrel{\text{NH}_2}{\swarrow} \text{(VI)}$$

10 [En la fórmula, R² representa un grupo alquilo C₁₋₆.]

[Quím. 14]

$$\begin{array}{cccc}
R^1 & & & \\
N & & & \\
R^2 & N & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{cccc}
R^1 & & & & \\
NO_2 & & & & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{ccccc}
(V) & & & \\
\end{array}$$

[En la fórmula, R^1 y R^2 representan grupos alquilo C_{1-6} que son iguales o diferentes entre sí]; y una etapa de hidrolizar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

- 5. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ y R² son ambos grupos metilo.
 - 6. Un compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo.

[Quím. 15]

- 20 [En la fórmula, R¹ y R² representan grupos alquilo C₁₋₆ que son iguales o diferentes entre sí.]
 - 7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ y R² son ambos grupos metilo.