

57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

04-1313

54 TITULO

PREPARACION DE COMPUESTOS DE AMINOPYRIMIDINA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/505

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA UK LIMITED

DOMICILIO

LONDRES INGLATERRA

74 APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22 SANTAFE DE BOGOTA D C

(FORMA

Oficina de Comunicaciones

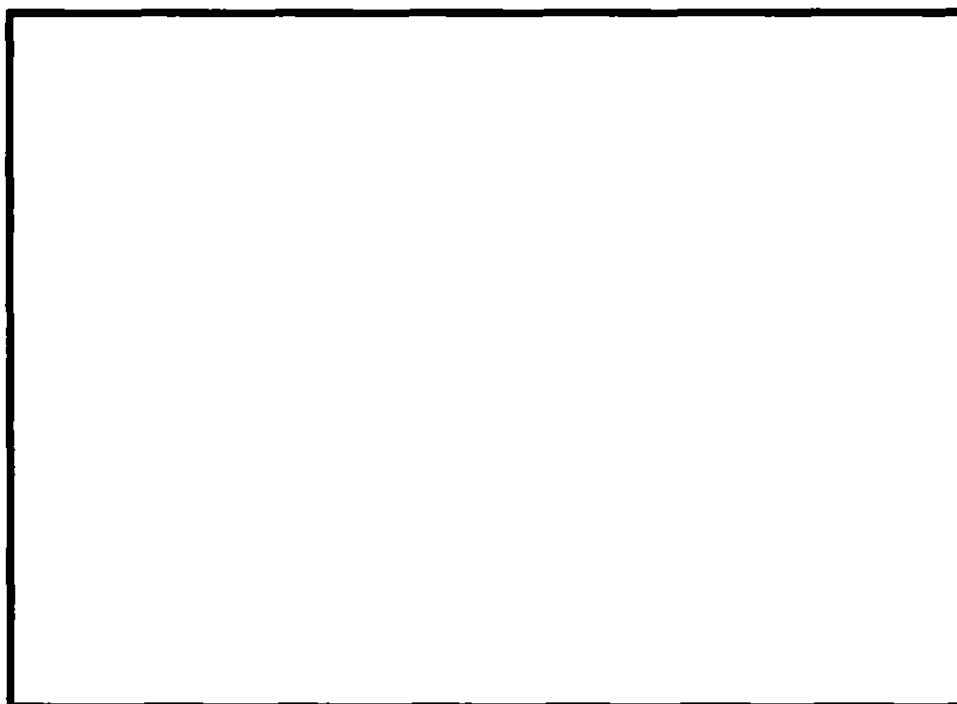
SS

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000 Y \$22.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FRMA:

CC-170322 de Bogotá P-1003 del C.S.P.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Drigard & Castr
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 18-58
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

AS: 92.915

PRIORIDADES REIVINDICADAS

PAIS DE ORIGEN	FECHA	NÚMERO DE SOLICITUD
JP	13-07-2001	2001-213417
JP	13-07-2001	2001-213418
JP	09-10-2001	2001-310900
JP	27-11-2001	2001-360339
JP	16-01-2002	2002-7015
JP	19-02-2002	2002-42076

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04001313 00000000
Fecha (HH): 2004-01-09 16:02:39

Folios: 102

Tramite : 011 PET-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 88,504
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1373379	03/12/2003	33,100,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
: 50005-01-01 SOLICITUDES	: TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

15

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84001313 00000000 Folios: 102
Fecha (MM): 2004-01-09 16:02:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 368
FECHA : ENERO 5 DE 2004

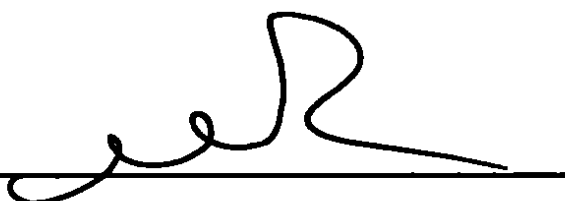
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12688054	05/01/2004	29,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006439 A1(51) International Patent Classification: C07D 239/42,
239/22, 239/34Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP). CHIKA,
Jun-ichi [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube Industries,
Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi
755-8633 (JP).

(21) International Application Number: PCT/JP02/07129

(22) International Filing Date: 12 July 2002 (12.07.2002)

(74) Agent: YANAGAWA, Yasuo; Mitsuya-Yotsuya Building
8th Floor, 2-14, Yotsuya, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004
(JP).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2001-213417	13 July 2001 (13.07.2001)	JP
2001-213418	13 July 2001 (13.07.2001)	JP
2001-310900	9 October 2001 (09.10.2001)	JP
2001-360339	27 November 2001 (27.11.2001)	JP
2002-7015	16 January 2002 (16.01.2002)	JP
2002-42076	19 February 2002 (19.02.2002)	JP

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GU, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) Applicant (*for all designated States except US*): UBE
INDUSTRIES, LTD. [JP/JP]; 1978-96, O-Aza Kogushi,
Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP).

(72) Inventors; and

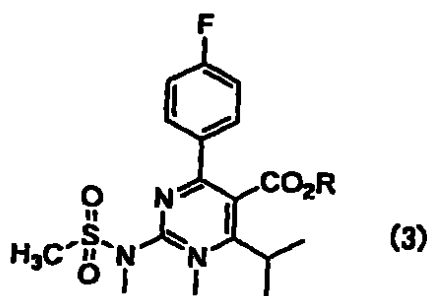
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MATSUSHITA,
Akio [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd.,
1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633
(JP). ODA, Mizuko [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube
Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yam-
aguchi 755-8633 (JP). KAWACHI, Yasuhiko [JP/JP]; c/o
Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PREPARATION OF AMINOPYRIMIDINE COMPOUNDS

(57) Abstract: A 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound
of the formula (3): [R is a hydrocarbyl group], is prepared by the steps of: (I) react-
ing an isobutyrylacetate ester with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence
of a protonic compound and a metal salt; (II) oxidizing the reaction product of the
step (I); (III) reacting the oxidation product of the step (II) with an organic sulfonyl
halide or an organic sulfonyl anhydride; and (IV) reacting the reaction product of
the step (III) with N-methyl-N-methanesulfonamide.

WO 03/006439 A1

2

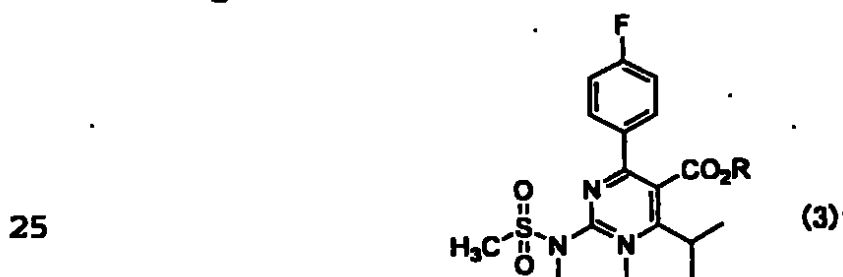
PREPARATION OF AMINOPYRIMIDINE COMPOUNDSFIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to the preparation of aminopyrimidine compounds having the following formula (8):



15 [in the formula (8), R is a hydrocarbyl group, and each of R¹ and R² independently is a hydrogen atom, an alkyl group, an alkylsulfonyl group, or an arylsulfonyl group], more particularly to the preparation of a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound having the following formula (3):

20



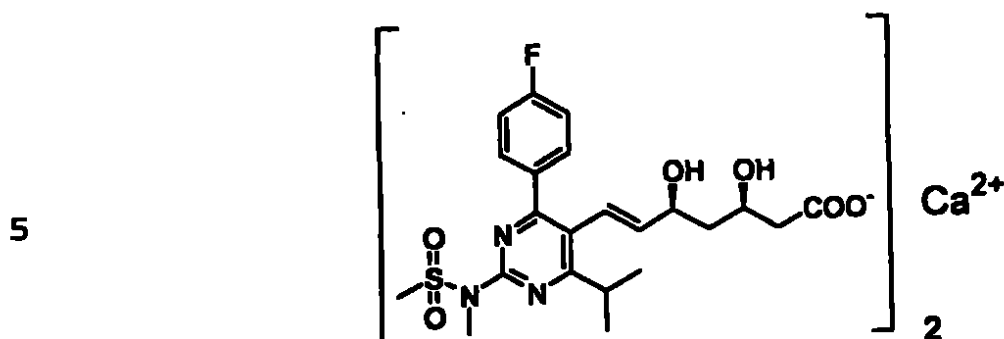
wherein R represents a hydrocarbyl group.

30 BACKGROUND OF THE INVENTION

Bioorg. Med. Chem., 5, 437(1997) describes that the 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound is employable as an intermediate compound for producing a cholesterol reducing agent (HMG-CoA reductase inhibitor: S-4522) having the following formula:

35

-2-



and which is now generally known as the calcium salt of
10 rosuvastatin or rosuvastatin calcium.

WO 01/04100 describes a process for preparing the 2-
(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound
which comprises the steps of:

reacting methyl isobutyrylacetate with 4-fluoro-
15 benzonitrile to produce methyl 2-[1-amino-1-(4-fluoro-
phenyl)methylene]-4-methyl-3-oxopentanoate; and

reacting the 2-[1-amino-1-(4-fluorophenyl)methyl-
ene]-4-methyl-3-oxopentanoate with N-cyano-N-methyl-
methanesulfonamide which is obtained by reaction between
20 N-methylmethanesulfonamide and cyanogen chloride, to pro-
duce 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-
(N-methanesulfonyl-N-methylamino)pyrimidine.

It is described that the total yield (based on the
amount of methyl isobutyrylacetate) is 45.5%.

25 It appears that the process described in WO 01/04100
is disadvantageous for the industrial preparation, be-
cause the yield is not high and it is necessary to employ
toxic cyanogen chloride as one of the starting compounds.

Accordingly, it is an object of the invention to
30 provide a novel process for preparing a 2-(N-methyl-N-
methanesulfonylamino)pyrimidine or an analogous amino-
pyrimidine compound thereof, more particularly to provide
a novel process which provides the compound more conve-
niently and/or without employing a toxic compound and/or
35 provides the compound in high yield and/or high purity.

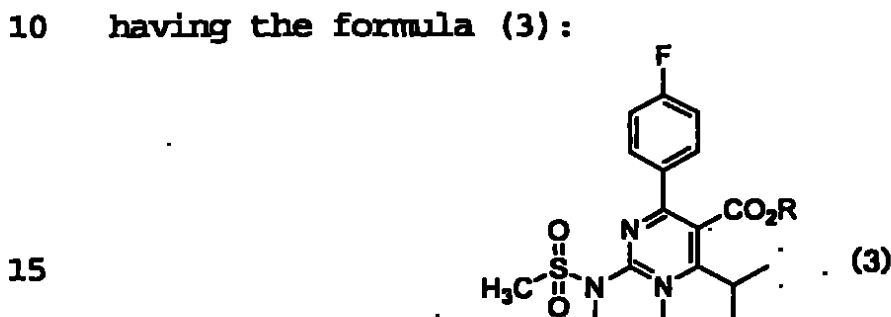
It is another object of the invention to provide a

novel process for preparing a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound or an analogous aminopyrimidine compound thereof which is favorably employable in the industrial preparation.

5

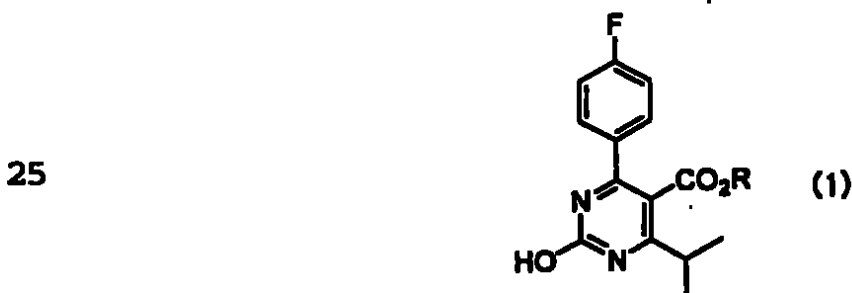
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention resides in a process for preparing a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine having the formula (3):



[R is a hydrocarbyl group],
which comprises the steps of:

20 reacting a hydroxypyrimidine compound having the
formula (1):



in which R is the same as above,
30 with an organic sulfonyl halide having the formula (2):



in which R' is a hydrocarbyl group and X is a halogen
35 atom, or an organic sulfonic anhydride having the formula
(2a):

-4-

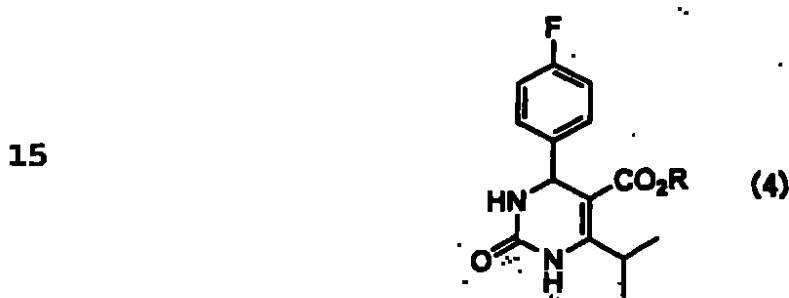


in which R' is the same as above, and

reacting the resulting reaction product with N-methyl-N-methanesulfonamide.

The invention also resides in a hydroxypyrimidine compound having the above-identified formula (1).

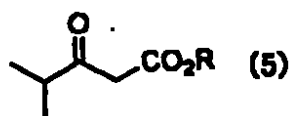
The invention further resides in a method for preparing a hydroxypyrimidine compound of the formula (1), which comprises oxidizing a dihydropyrimidinone compound having the formula (4):



wherein R is a hydrocarbyl group.

20 The invention further resides in a dihydropyrimidinone compound having the formula (4).

The invention furthermore resides in a method for preparing a dihydropyrimidinone compound of the formula (4), which comprises reacting an isobutyrylacetate ester having the formula (5):



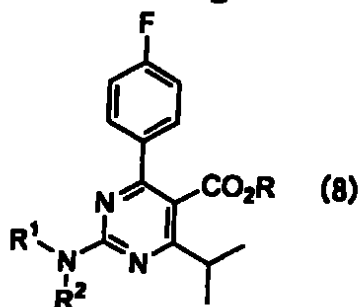
30 in which R is a hydrocarbyl group, with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a protonic compound and a metal salt.

The invention furthermore resides in a method for preparing an aminopyrimidine compound having the formula (8):

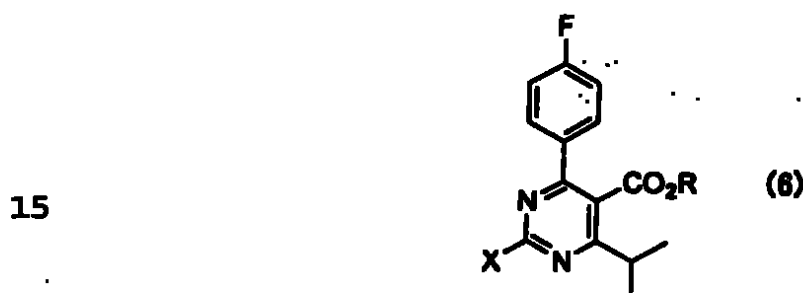
35

9

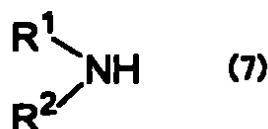
-5-



5 wherein R is a hydrocarbyl group, and each of R¹ and R² independently is hydrogen atom, an alkyl group, an alkylsulfonyl group, or an arylsulfonyl group, which comprises reacting a 2-substituted pyrimidine compound having the formula (6):

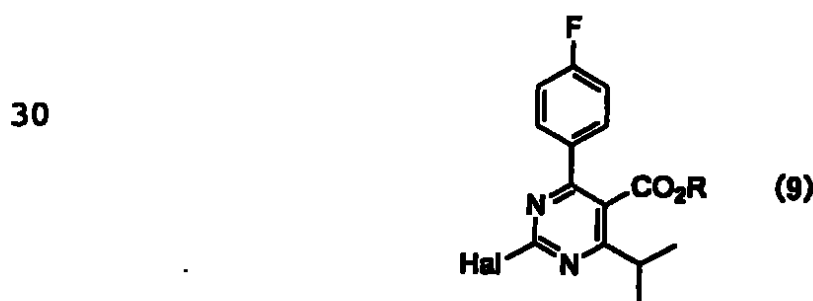


15 wherein R is the same as above, and X is a halogen atom or an organic sulfonyloxy group, with an amine compound having the formula (7):



25 wherein each of R¹ and R² is the same as above.

The invention furthermore resides in a halogenopyrimidine compound having the formula (9):

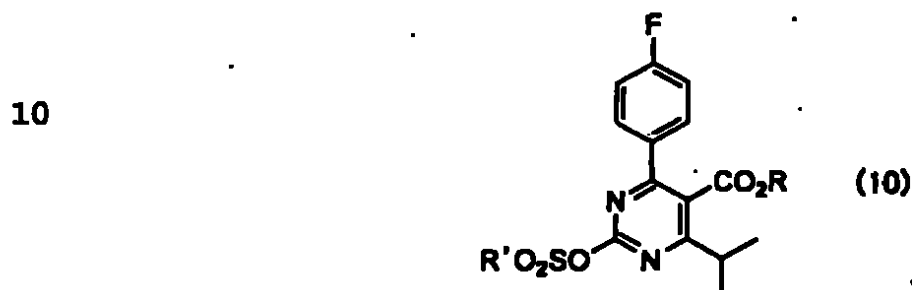


30 wherein R is a hydrocarbyl group, and Hal is a halogen atom.

-6-

The invention furthermore resides in a method for preparing the halogenopyrimidine compound of the formula (9), which comprises reacting a hydroxypyrimidine compound of the aforementioned formula (1) with a halogenating agent.

The invention furthermore resides in an organic sulfonyloxypyrimidine compound having the formula (10):



15 wherein each of R and R' independently is a hydrocarbyl group.

The invention furthermore resides in a method for preparing an organic sulfonyloxypyrimidine compound of the formula (10), which comprises reacting a hydroxypyrimidine compound of the aforementioned formula (1)

20 with an organic sulfonyl halide having the formula (2):



25 wherein R' is a hydrocarbyl group, and X is a halogen atom, or an organic sulfonic anhydride having the formula (2a):



30 in which R' is the same as above.

The invention furthermore resides in a process for preparing a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine of the formula (3) which comprises the steps of:

(I) reacting an isobutyrylacetate ester of the formula (5) with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a protonic compound and a metal salt;

35

10

-7-

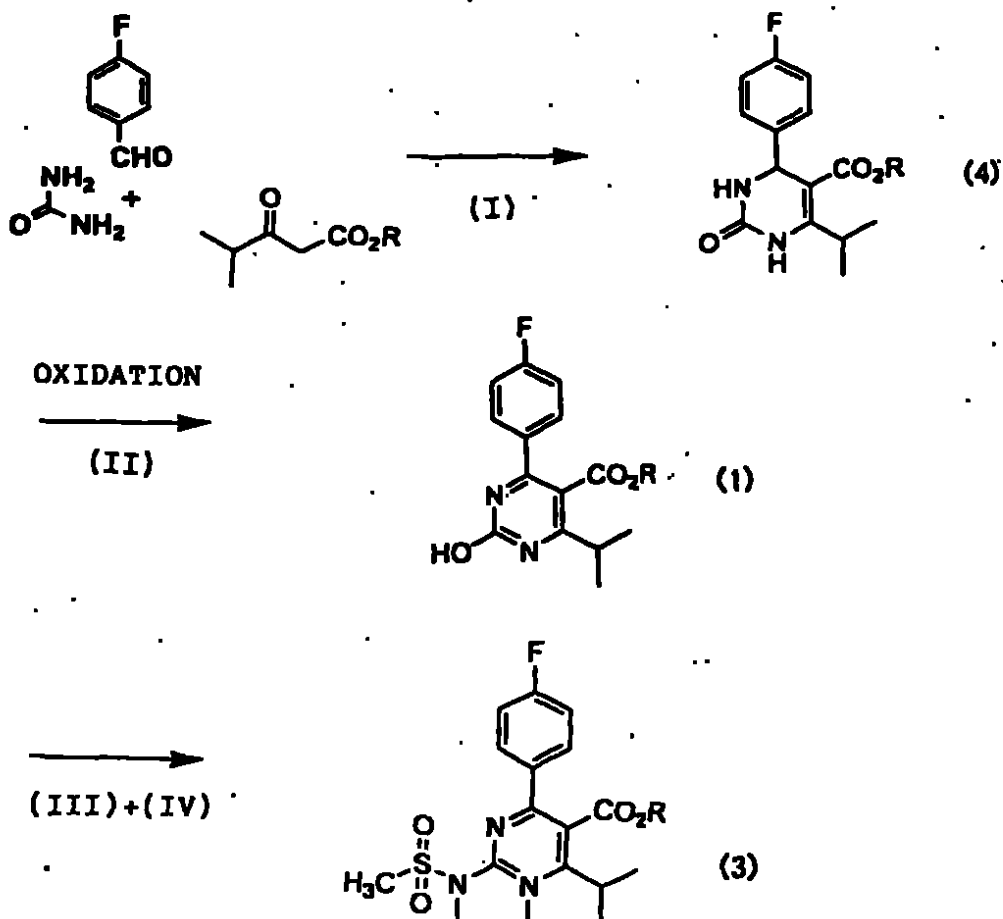
(II) oxidizing the reaction product of the step (I);
 (III) reacting the oxidation product of the step
 (II) with an organic sulfonyl halide of the formula (2)
 or an organic sulfonic anhydride of the formula (2a); and
 5 (IV) reacting the reaction product of the step (III)
 with N-methyl-N-methanesulfonamide.

In the above-mentioned process, the steps (III) and
 (IV) can be carried out continuously in the same reaction
 mixture.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

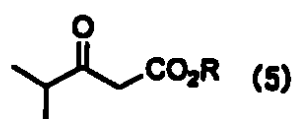
The representative process for the preparation of 2-
 (N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine of the for-
 mula (3) according to the present invention is schemati-
 15 cally illustrated as follows:



Each step in the above-illustrated reaction scheme is described below in more detail.

Step (I)

- 5 In the step (I), an isobutyrylacetate ester of the following formula (5):



10

[R is a hydrocarbyl group].

is reacted with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a protonic compound and a metal salt.

- 15 The hydrocarbyl group (i.e., hydrocarbon group) represented by R in the formulas of the compounds involved in the reactions of the invention can be an alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, or decyl, more particularly an alkyl group having 1-6 carbon atoms and especially an
- 20 alkyl group having 1-4 carbon atoms; a cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; an aralkyl group such as benzyl, phenylethyl, or phenylpropyl; or an aryl group such as phenyl or methylphenyl. The hydrocarbyl group can take any isomer configurations such as normal, iso, and tertiary. The
- 25 hydrocarbyl group can have one or more substituents, provided that the substituents do not disturb the reaction involved.

- 30 The protonic compound can be an inorganic acid or its salt such as hydrochloric acid, sulfuric acid, potassium hydrogensulfate, sodium hydrogen sulfate, nitric acid, or phosphoric acid; an organic sulfonic acid such as methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, or p-bromobenzenesulfonic acid; an organic carboxylic acid such as acetic
- 35 acid, propionic acid, butyric acid, or benzoic acid; an

alcohol such as methanol, ethanol, or propanol. Preferred are protonic acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, and acetic acid.

Most preferred is sulfuric acid. The protonic compounds
5 can be employed singly or in combination.

The protonic compound can be employed in an amount of, preferably, 0.01 to 3 mol., more preferably 0.1 to 1 mol., per one mol. of the isobutyrylacetate ester.

The metal salt employed in the reaction can be copper(I) chloride, copper(II) chloride, copper(II) acetate,
10 iron(II) chloride, iron(III) chloride, aluminum chloride, nickel(II) bromide, tin(IV) chloride, titanium tetrachloride, or magnesium bromide. Preferred are copper(I) chloride, copper(II) chloride, iron(III) chloride and
15 nickel(II) bromide. Most preferred is copper(I) chloride. The metal salts may contain water of crystallization. The metal salts can be employed singly or in combination.

The metal salt can be employed in an amount of,
20 preferably, 0.001 to 5 mol., more preferably 0.01 to 0.1 mol., per one mol. of the isobutyrylacetate ester.

The 4-fluorobenzaldehyde can be employed in an amount of, preferably, 0.5 to 10 mol., more preferably 0.9 to 1.1 mol., per one mol. of the isobutyrylacetate
25 ester.

The urea can be employed in an amount of, preferably, 0.5 to 10 mol., more preferably 1.5 to 2 mol., per one mol. of the isobutyrylacetate ester.

The reaction can be performed in the presence or
30 absence of a solvent. There are no specific limitations with respect to the solvent employed, so far as the solvent does not disturb the desired reaction. Examples of the employable solvents include alcohols such as methanol, ethanol, n-propyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, isobutyl alcohol, sec-butyl alcohol, and
35 t-butyl alcohol; ethers such as diethyl ether, diisopro-

-10-

pyl ether, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, butyronitrile, and isobutyronitrile; halogenated aliphatic hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform, and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, and xylene; halogenated aromatic hydrocarbons such as chlorobenzene; and nitrated aromatic hydrocarbons such as nitrobenzene. Preferred are methanol, ethanol, n-propyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, acetonitrile, butyronitrile, isobutyronitrile, dichloromethane, dichloroethane, chloroform, toluene, xylene, and chlorobenzene. Especially preferred are methanol, ethanol, and isopropyl alcohol. The solvents can be employed singly or in combination.

The solvent can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 10 liters, more preferably 0.3 to 2 liters, per one mole of the isobutyrylacetate ester. The amount may vary depending on homogeneity and dispersability of the reaction mixture.

The reaction can be conducted by reacting the isobutyrylacetate ester, 4-fluorobenzaldehyde, and urea, in a solvent in the presence of a protonic compound and a metal salt under inert gas atmosphere. The reaction can be carried out at a temperature of, preferably -10 to 200°C, more preferably 30 to 100°C. There are no specific limitations with respect to the surrounding pressure.

The resulting product of the reaction, that is, a dihydropyrimidinone compound of the formula (4), can be isolated and purified according to the conventional procedures such as distillation, crystallization, recrystallization, and column chromatography.

Step (II)

In the step (II), a dihydropyrimidinone compound of the formula (4), that is, the reaction product of the

7/12

-11-

step (1), is oxidized to give a hydroxypyrimidine compound of the formula (1).

The oxidation (or dehydrogenation oxidation) can be performed in various conventional manners. Preferred is oxidation utilizing nitric acid, because this oxidation procedure is easily carried out and the post-treatment of the reaction product is easy.

The nitric acid can be employed in an amount of, preferably 1 to 20 mol., more preferably 3 to 15 mol., per one mole of the dihydropyrimidinone compound of the formula (4). The nitric acid of a concentration of, preferably 40 to 80%, more preferably 50 to 70%, can be preferably employed.

The oxidation can be performed in the presence or absence of a solvent. There are no specific limitations with respect to the solvent employed, so far as the solvent does not disturb the desired reaction. Examples of the preferred solvents include carboxylic acids such as acetic acid, propionic acid, and butyric acid. The solvents can be employed singly or in combination.

The solvent can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 7 mL, more preferably 0.5 to 3 mL, per 1 g of the dihydropyrimidinone compound. The amount may vary depending on homogeneity and dispersability of the reaction mixture.

The oxidation can be conducted by reacting the dihydropyrimidinone compound and nitric acid in a solvent under inert gas atmosphere. The oxidation can be carried out at a temperature of, preferably -10 to 100°C, more preferably 0 to 50°C. There are no specific limitations with respect to the surrounding pressure. A reaction initiator such as sodium nitrite may be incorporated into the reaction system to accelerate the oxidation rate.

The resulting product of the reaction, that is, the hydroxypyrimidine compound of the formula (1), can be isolated and purified according to the conventional pro-

-12-

cedures such as distillation, crystallization, recrystallization, and column chromatography.

Steps (III) and (IV)

5 In the steps (III) and (IV), a hydroxypyrimidine compound of the formula (1), that is, the reaction product of the step (II), is reacted with an organic sulfonyl halide of the formula (2):



or an organic sulfonic anhydride of the formula (2a):



and

reacting the resulting reaction product with N-methyl-N-methanesulfonamide.

20 In the formulas (2) and (2a), R' is a hydrocarbyl group which can have one or more substituents. Examples of the hydrocarbyl groups include alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, heptyl, octyl, nonyl, and decyl, more particularly an alkyl group having 1-6 carbon atoms and especially an alkyl group having 1-4
25 carbon atoms; fluorinated alkyl groups such as trifluoromethyl, nonafluorobutyl, tridecafluorohexyl, hepta-decafluorooctyl, and uncosafluorodecyl; cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl; aralkyl groups such as benzyl, phenylethyl, and
30 phenylpropyl; and aryl groups, including unsubstituted and substituted phenyl or naphthyl groups, such as phenyl, naphthyl, tolyl, xylyl, mesityl, triisopropylphenyl, methoxyphenyl, chlorophenyl, and nitrophenyl. Thus, the hydrocarbyl group can have one or more substituents, pro-
35 vided that the substituents do not disturb the reaction involved. The hydrocarbyl group can take any isomer con-

X B

-13-

figurations such as normal, iso, and tertiary. A particularly suitable value for R' when it is aryl includes, for example, a phenyl or naphthyl group (particularly phenyl) which is unsubstituted or bears 1, 2 or 3 substituents. The substituents may be independently selected from, for example, alkyl having 1-4 carbon atoms, alkoxy having 1-4 carbon atoms, halogeno, and nitro.

In the formula (2), X is a halogen atom such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

Examples of the sulfonyl halides include methanesulfonyl fluoride, methanesulfonyl chloride, ethanesulfonyl chloride, 1-propanesulfonyl chloride, 2-propanesulfonyl chloride, trifluoromethanesulfonyl fluoride, trifluoromethanesulfonyl chloride, nonafluorobutanesulfonyl fluoride, tridecafluorohexanesulfonyl fluoride, heptadecafluorooctanesulfonyl fluoride, uncosafluorodecanesulfonyl fluoride, benzenesulfonyl chloride, 1-naphthalenesulfonyl chloride, 2-naphthalenesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl fluoride, p-toluenesulfonyl chloride, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride, p-methoxybenzenesulfonyl chloride, p-chlorobenzenesulfonyl chloride, and 2-nitrobenzenesulfonyl chloride. Preferred are trifluoromethanesulfonyl fluoride, benzenesulfonyl chloride, 1-naphthalenesulfonyl chloride, 2-naphthalenesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride, p-methoxybenzenesulfonyl chloride, and p-chlorobenzenesulfonyl chloride. Particularly preferred are p-toluenesulfonyl chloride, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride, and p-methoxybenzenesulfonyl chloride.

Examples of the sulfonic anhydrides include methanesulfonic anhydride, trifluoromethanesulfonic anhydride, benzenesulfonic anhydride, and p-toluenesulfonic anhydride. Preferred are trifluoromethanesulfonic anhydride,

-14-

benzenesulfonic anhydride, and p-toluenesulfonic anhydride. Particularly preferred are trifluoromethanesulfonic anhydride and p-toluenesulfonic anhydride.

5 The sulfonyl halide or sulfonic anhydride can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 20 mol., more preferably 0.5 to 5 mol., most preferably 1 to 2 mol., per one mole of the hydroxypyrimidine compound.

10 In the subsequent step, N-methylmethanesulfonamide can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 30 mol., more preferably 1 to 5 mol., per one mol. of the hydroxypyrimidine compound.

15 The reactions of the steps (III) and (IV) can be preferably performed in the presence of a base. Examples of the bases include alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal hydrogencarbonates such as sodium hydrogencarbonate; alkali metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium t-butoxide, potassium t-butoxide, and sodium t-pentoxide; and tertiary amines
20 such as triethylamine, triisopropylamine, diisopropylethylamine, and pyridine. Preferred are sodium carbonate, potassium carbonate, potassium t-butoxide, sodium t-pentoxide, triethylamine, and pyridine. Particularly preferred are potassium carbonate, sodium t-pentoxide, and triethylamine. Most preferred are potassium carbonate and sodium t-pentoxide. The bases can be employed
25 singly or in combination.

30 The base can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 30 mol., more preferably 1 to 5 mol., per one mol. of the hydroxypyrimidine compound. The whole amount of the base can be incorporated in the reaction system before the reaction begins, or the base can be portionwise added to the reaction system after the reaction begins.

35 The reaction can be performed in the presence or absence of a solvent. There are no specific limitations

14

-15-

with respect to the solvent, so far as the solvent does not disturb the reaction. Examples of the solvents include water; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, and diethyl ketone; ethers such as diethyl ether and tetrahydrofuran; esters such as ethyl acetate, propyl acetate, and butyl acetate; nitriles such as acetonitrile and propionitrile; amides such as N,N-dimethylformamide and N-methylpyrrolidone; sulfoxides such as dimethylsulfoxide; ureas such as N,N'-dimethylimidazolinone. Preferred are acetone, tetrahydrofuran, ethyl acetate, butyl acetate, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, and dimethylsulfoxide. Particularly preferred are ethyl acetate, butyl acetate and acetonitrile. Most preferred are butyl acetate and acetonitrile. The solvents can be employed singly or in combination.

The solvent can be employed in an amount of, preferably 0.01 to 100 liters, more preferably 0.5 to 5 liters, per one mole of the hydroxypyrimidine compound. The amount may vary depending on homogeneity and dispersability of the reaction mixture.

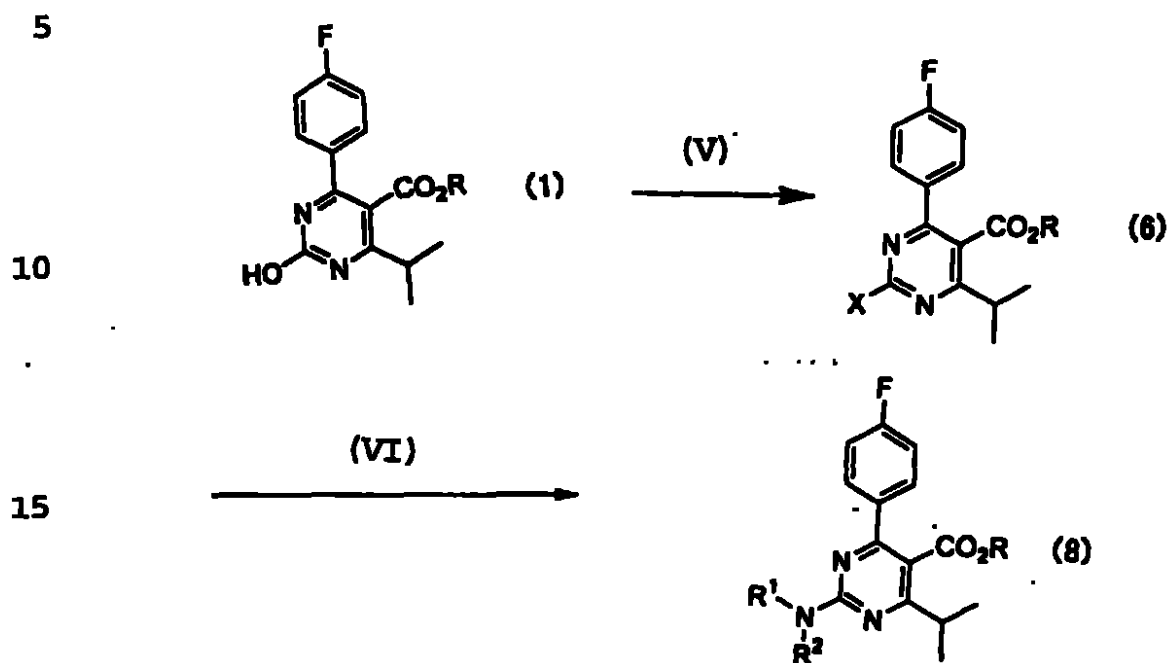
The reaction can be performed by reacting the hydroxypyrimidine compound and the organic sulfonyl halide or sulfonic anhydride in a solvent in the presence of a base with stirring under inert gas atmosphere. The base can be added portionwise. The reaction can be carried out at a temperature of, preferably -30 to 250°C, more preferably 0 to 150°C. There are no specific limitations with respect to the surrounding pressure.

The resulting product of the reaction, that is, the 2-(N-methyl-N-methanecarbonsulfonylamino)pyrimidine compound of the formula (3), can be isolated and purified according to the conventional procedures such as distillation, crystallization, recrystallization, and column chromatography.

The 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound of the formula (3) and other pyrimidine com-

-16-

pounds of the formula (8) can be prepared from a hydroxypyrimidine compound of the formula (1) via a 2-substituted pyrimidine compound of the formula (6) in the following steps (V) and (VI):



20 In the formula (8), R has the same meaning as described above, and each of R^1 and R^2 independently is a hydrogen atom, an alkyl group, an alkylsulfonyl group, or arylsulfonyl group.

Step (V)

25 In the step (V), a hydroxypyrimidine compound of the formula (1) is reacted with a halogenating agent such as a chlorinating agent, an organic sulfonyl halide of the formula (2):



in which R' has the same meaning as above and X is a halogen atom, or an organic sulfonic anhydride of the formula (2a):



4015

-17-

in which R' has the same meaning as above.

Examples of the halogenating agents include phosphorus oxychloride and thionyl chloride. The halogenating agents can be employed singly or in combination.

5 The halogenating agent can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 50 mol., more preferably 1 to 20 mol., most preferably 1.5 to 10 mol., per one mol. of the hydroxypyrimidine compound.

10 Examples of the organic sulfonyl halides and sulfonic anhydrides are those described hereinbefore.

The organic sulfonyl halide or sulfonic anhydride can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 20 mol., more preferably 0.5 to 5 mol., most preferably 1 to 2 mol., per one mol. of the hydroxypyrimidine compound.

15 The reaction can be performed in the presence or absence of a solvent. There are no specific limitations with respect to the solvent, so far as the solvent does not disturb the reaction. Examples of the solvents include aromatic hydrocarbons such as toluene; halogenated aromatic hydrocarbons such as chlorobenzene; nitrated hydrocarbons such as nitrobenzene; halogenated aliphatic hydrocarbons such as methylene chloride and 1,2-dichloroethane; amides such as N,N-dimethylformamide; water (not for a halogenating agent); nitriles such as acetonitrile and propionitrile; carboxylic acid esters such as ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, diethyl ketone; and ethers such as diethyl ether and tetrahydrofuran. Preferred are butyl acetate, toluene, methylene chloride, acetonitrile, chlorobenzene, nitrobenzene, and N,N-dimethylformamide. The solvents can be employed singly or in combination.

20 The solvent can be employed in the reaction utilizing the halogenating agent in an amount of, preferably 0.01 to 10 liters, more preferably 0.1 to 2 liters, per one mole of the hydroxypyrimidine compound. The amount may vary depending on homogeneity and dispersability of

35

-18-

the reaction mixture.

The solvent can be employed in the reaction utilizing the sulfonyl chloride or sulfonic anhydride in an amount of, preferably 0.1 to 50 liters, more preferably
5 0.5 to 2 liters, per one mole of the hydroxypyrimidine compound. The amount may vary depending on homogeneity and dispersability of the reaction mixture.

The reaction can be carried out by reacting the hydroxypyrimidine compound and the halogenating agent, in
10 a solvent with stirring under inert gas atmosphere. The reaction can be carried out at a temperature of, preferably 0 to 200°C, more preferably 50 to 120°C. There are no specific limitations with respect to the surrounding pressure.

The reaction can be carried out by reacting the hydroxypyrimidine compound and the sulfonyl halide or sulfonyl anhydride in a solvent with stirring under inert
15 gas atmosphere. The reaction can be carried out at a temperature of, preferably -30 to 200°C, more preferably 0 to 50°C. There are no specific limitations with respect to the surrounding pressure.

The resulting product of the reaction, that is, a 2-substituted pyrimidine compound such as a chloropyrimidine compound or a sulfonyloxypyrimidine compound, can be
25 isolated and purified according to the conventional procedures such as distillation, crystallization, recrystallization, and column chromatography.

Step (VI)

30 In the step (VI), the 2-substituted pyrimidine compound, such as a chloropyrimidine compound or a sulfonyloxypyrimidine compound prepared in the step (V) is reacted with an amine compound having the formula (7):



wherein each of R¹ and R² is the same as above.

Examples of the groups of R¹ and R² include a hydrogen atom, alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl and hexyl; alkylsulfonyl groups such as methanesulfonyl; and arylsulfonyl groups such as benzene-sulfonyl and p-toluenesulfonyl.

The amine compound can be employed in an amount of, preferably 0.1 to 30 mol., more preferably 1 to 5 mol., per one mol. of the 2-substituted pyrimidine compound.

The reaction is preferably performed in the presence of a base. Examples of the bases are those described hereinbefore.

The base can be preferably employed in an amount of, preferably 0.1 to 30 mol., more preferably 1 to 5 mol., per one mol. of the 2-substituted pyrimidine compound.

The reaction can be performed in the presence or absence of a solvent. There are no specific limitations with respect to the solvent, so far as the solvent does not disturb the reaction. Examples of the solvents include water; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, and diethyl ketone; ethers such as diethyl ether and tetrahydrofuran; esters such as ethyl acetate, propyl acetate, and butyl acetate; nitriles such as acetonitrile and propionitrile; amides such as N,N-dimethylformamide and N-methylpyrrolidone; sulfoxides such as dimethylsulfoxide; ureas such as N,N'-dimethylimidazolidinone. Preferred are acetone, tetrahydrofuran, ethyl acetate, butyl acetate, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, and dimethylsulfoxide. Particularly preferred are ethyl acetate, butyl acetate and acetonitrile. The solvents can be employed singly or in combination.

The solvent can be employed in an amount of, preferably 0.01 to 100 liters, more preferably 0.5 to 5 liters, per one mole of the 2-substituted pyrimidine compound.

The amount may vary depending on homogeneity and dispersability of the reaction mixture.

-20-

The reaction can be conducted by reacting the 2-substituted pyrimidine compound and the amine compound in a solvent in the presence of a base with stirring under inert gas atmosphere. The reaction can be carried out at
5 a temperature of, preferably -20 to 250°C, more preferably 25 to 150°C. There are no specific limitations with respect to the surrounding pressure.

The reaction can be conducted in two separate liquid phases in the presence of a phase transfer catalyst.
10 Examples of the phase transfer catalysts include tetramethylammonium chloride, tetramethylammonium bromide, tetraethylammonium fluoride, tetraethylammonium chloride, tetraethylammonium bromide, tetrapropylammonium bromide, tetrapropylammonium iodide, tetrabutylammonium fluoride,
15 tetrabutylammonium chloride, tetrabutylammonium bromide, tetrabutylammonium iodide, tetrapentylammonium bromide, tetrahexylammonium bromide, tetraheptylammonium bromide, tetraoctylammonium bromide, benzyldimethyltetradecylammonium chloride, benzyltriethylammonium chloride,
20 phenyltrimethylammonium chloride, phenyltrimethylammonium iodide, and hexadecyltrimethylammonium chloride. Preferred are tetrabutylammonium chloride, tetrabutylammonium bromide, tetrabutylammonium iodide, benzyltriethylammonium chloride, and hexadecyltrimethylammonium
25 chloride. Most preferred are tetrabutylammonium bromide, benzyltriethylammonium chloride, and hexadecyltrimethylammonium chloride.

The phase transfer catalyst can be employed in an amount of 0.01 to 0.5 mol., preferably 0.05 to 0.2 mol.,
30 per one mol. of the 2-substituted pyrimidine compound.

The resulting product of the reaction, that is, a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound of the formula (3) or other aminopyrimidine compounds of formula (8), can be isolated and purified according to
35 the conventional procedures such as distillation, crystallization, recrystallization, or column chromatography.

17

-21-

A

The present invention is further described by the following non-limiting examples.

5 [Example 1] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4,2(1H)-dihydropyrimidinone

In a 500 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 28.8 g (0.2 mol.) of methyl isobutyrylacetate, 24.8 g (0.2 mol.) of 4-fluorobenzaldehyde, 21.0 g (0.35 mol.) of
10 urea, 200 mg (2 mmol.) of copper(I) chloride, 2 mL of sulfuric acid, and 200 mL of methanol. The content of the flask was heated to 64-65°C for 24 hours under reflux with stirring, to carry out the reaction. There was precipitated crystalline product. The crystalline product
15 was collected on a filter paper and washed with methanol to obtain 49.7 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4,2(1H)-dihydropyrimidinone as a colorless crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 85% (based on the amount of
20 methyl isobutyrylacetate).

m.p.: 223-225°C

UV $\lambda_{\max}$ (CH₃CN, nm): 194.3, 278.6

25 IR (KBr, cm⁻¹): 3296, 3229, 3137, 2963, 1685, 1629, 1504, 1225, 1097.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.14 (6H, dd, J=6.8, 6.9Hz), 3.52 (3H, s), 4.0-4.2 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=3.4Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=3.2Hz),
30 8.91 (1H, s).

HRMS: 292.1247 (theoretical value (C₁₅H₁₇FN₂O₃ (M⁺)) 292.1223)

35 [Example 2] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4,2(1H)-dihydropyrimidinone

The procedures of Example 1 were repeated except for

-22-

replacing 200 mg (2 mmol.) of copper(I) chloride with 5.41 g (20 mmol.) of iron(III) chloride·hexahydrate. There was obtained 35.6 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4,2(1H)-dihydropyrimidinone. The
5 yield was 61% (based on the amount of methyl isobutyryl-acetate).

[Example 3] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

10 In a 50 mL-volume glass flask equipped with a stirrer and a thermometer was placed 11 mL (144 mmol.) of nitric acid (60-61%, sp.gr.: 1.38). To the nitric acid was slowly added at room temperature 4.00 g (13.7 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-
15 2(1H)-dihydropyrimidinone prepared in the same manner as in Example 1, and the mixture was subjected to reaction for 30 minutes at room temperature. After the reaction was complete, the reaction mixture was neutralized by placing the mixture in 140 mL of saturated aqueous sodium
20 hydrogen carbonate solution. The reaction mixture was then extracted with ethyl acetate. The organic liquid portion was separated and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from toluene. The crystalline product was collected on a filter and
25 washed with toluene to obtain 3.64 g of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine as a colorless crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 92%
30 (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4,2(1H)-dihydropyrimidinone).

m.p.: 193°C (decomposed)

UV λ_{max} (CH₃CN, nm): 196.6, 243.2, 317.9

IR (KBr, cm⁻¹): 2991, 2887, 1717, 1653, 1589, 1433,
35 1280, 1223.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.23 (6H, d, J=6.8Hz),

-23-

3.0-3.2 (1H, m), 3.56 (3H, s), 7.3-7.4
(2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 12.25 (1H, brs).

HRMS: 290.1054 (theoretical value ($C_{15}H_{15}FN_2O_3$ (M+))
290.1067)

5

[Example 4] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

In a 50 mL-volume glass flask equipped with a stirrer and a thermometer were placed 2.92 g (10 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydropyrimidinone prepared in the same manner as in Example 1 and 5 mL of acetic acid. To the mixture was slowly added 3.74 mL (50 mmol.) of nitric acid (60-61%, sp.gr.: 1.38). To the mixture was further added 0.07 g (1 mmol.) of sodium nitrite, and the reaction was carried out for one hour at room temperature. After the reaction was complete, the reaction mixture was neutralized by placing the mixture in 50 mL of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The reaction mixture was then extracted with ethyl acetate. The organic liquid portion was separated and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from toluene. The crystalline product was collected on a filter and washed with toluene to obtain 2.61 g of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine as a colorless crystalline product. The yield was 90% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydropyrimidinone).

30 [Example 5] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

In a 200 mL-volume glass flask equipped with a stirrer and a thermometer was placed 54.0 g (735 mmol.) of nitric acid (60-61%, sp.gr.: 1.38). To the nitric acid was slowly added at room temperature 30.6 g (105 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-

-24-

2(1H)-dihydropyrimidinone prepared in the same manner as in Example 1, and the mixture was subjected to reaction for 30 minutes at room temperature. After the reaction was complete, the reaction mixture was poured into 162 mL of water. The aqueous mixture was neutralized by adding 61 g of aqueous sodium hydroxide solution (48 wt.%) to precipitate a crystalline product. The crystalline product was collected by filtration and dried to obtain 27.6 g of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine as a colorless crystalline product. The yield was 91% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-2(1H)-dihydropyrimidinone).

15 [Example 6] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

In a 2 L-volume glass flask equipped with a stirrer and a thermometer was placed 323.3 g (3.09 mol.) of nitric acid (60-61%, sp.gr.: 1.38). The concentrated nitric acid was then cooled to 10°C. To the nitric acid was added 2.36 g (34.2 mmol.) of sodium nitrite, and was further added slowly 100 g (342 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-2(1H)-dihydropyrimidinone prepared in the same manner as in Example 1. The mixture was subjected to reaction for 2 hours at a temperature of 10-12°C. After the reaction was complete, 970 mL of water was poured into the reaction mixture. The aqueous mixture was then neutralized by adding 257 g of aqueous sodium hydroxide solution (48 wt.%) to precipitate a crystalline product. The crystalline product was collected by filtration and dried to obtain 93.3 g of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine as a colorless crystalline product. The yield was 94% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-2(1H)-

-25-

dihydropyrimidinone).

[Example 7] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonyl-amino)pyrimidine

In a 200 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 5.81 g (20 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine, 3.59 g (26 mmol.) of potassium carbonate (available from Asahi Glass Works, Co., Ltd., Lot No. 1111632, particle size distribution: 75-250 μ m: 14%, 75 μ m pass: 86%), and 40 mL of butyl acetate. To the mixture was slowly added 4.19 g (22 mmol.) of p-toluenesulfonyl chloride under stirring, and the reaction was carried out at 40°C for 4 hours. Subsequently, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the cooled reaction mixture were added 2.84 g (26 mmol.) of N-methylmethanesulfonamide and 4.15 g (30 mmol.) of potassium carbonate (same as above). The mixture was heated to 110-125°C for 2 hours under refluxing to carry out a reaction. After the reaction was complete, the mixture was cooled to room temperature. To the cooled mixture were added 25 mL of water and 20 mL of acetone, and the organic liquid portion was separated. The organic liquid portion was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dry organic liquid portion was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from heptane, to obtain 6.58 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine as a pale yellow crystalline product. The yield was 86% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

[Example 8] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopro-

-26-

pyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonyl-amino)pyrimidine

In a 1000 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed
5 50.0 g (172 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine, 20.8 g (189 mmol.) of sodium t-pentoxide, and 344 mL of acetonitrile, and the resulting mixture was stirred at 0-10°C for 30 minutes. To the mixture was slowly added 36.1 g (189 mmol.) of p-toluenesulfonyl chloride, and the reaction was carried
10 out at for 5 hours at room temperature. Subsequently, the reaction mixture was cooled to a temperature of 0-10°C. To the cooled reaction mixture were added 28.2 g (258 mmol.) of N-methylmethanesulfonamide and 26.5 g (241
15 mmol.) of sodium t-pentoxide. The mixture was kept at 0-10°C for one hour and then heated to 75-82°C for 2 hours under refluxing, to carry out a reaction. After the reaction was complete, the mixture was cooled to room temperature. To the cooled mixture was added 344 mL of
20 water. The aqueous mixture was cooled to 0-10°C and stirred for one hour, precipitating a crystalline product. The crystalline product was collected by filtration and dried, to obtain 45.3 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine as a pale yellow crystalline product.
25 The yield was 68% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

30 [Example 9] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine from methyl isobutyrylacetate, 4-fluorobenzaldehyde and urea

1) In a 200 L-volume glass-lined reaction vessel
35 equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 24.4 kg (169 mol.) of methyl iso-

20

-27-

butyrylacetate, 20.0 kg (161 mol.) of 4-fluorobenzaldehyde, 16.9 kg (282 mol.) of urea, 0.2 kg (2 mol.) of copper(I) chloride, 3.0 kg of sulfuric acid, and 80.4 kg of methanol. The mixture was heated to 64-66°C for 20
5 hours under refluxing, to carry out reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature, to precipitate a crystalline product. The crystalline product was collected on a filter paper and washed with methanol to obtain 43.4 kg of 4-(4-
10 fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydropyrimidinone as a colorless crystalline product.

2) In a 200 L-volume glass-lined reaction vessel equipped with a stirrer and a thermometer were placed
15 62.5 kg (615.6 mol.) of diluted nitric acid and 0.5 kg (6.8 mol.) of sodium nitrite. To the mixture was slowly added under chilling 20.0 kg (68.4 mmol.) of the 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydropyrimidinone prepared as above. The resulting
20 mixture was subjected to reaction at a low temperature (10°C). After the reaction was complete, the reaction mixture was neutralized by addition of an aqueous methanol solution of sodium hydroxide. Subsequently, an aqueous sodium hydroxide solution was added to the mixture. The resulting mixture was placed under reduced pressure
25 to distill methanol off. To the residue were added 96.5 kg of acetone and 96.5 kg of water. The aqueous residue was then neutralized by addition of acetic acid to precipitate a crystalline product. The crystalline product was collected on a filter paper and washed with a acetone/water mixture, to give 17.9 kg of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine.
30

3) In a 200 L-volume glass-lined reaction vessel equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 17.9 kg (62.0 mol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine
35 prepared as above, 107.7 kg of butyl acetate, 11.1 kg

-28-

(80.3 mol.) of potassium carbonate (available from Asahi Glass Works, Co., Ltd., Lot No. 1111632, particle size distribution: 75-250 μm : 14%, 75 μm pass: 86%), and 12.9 kg (67.7 mol.) of p-toluenesulfonyl chloride. The mixture was heated at 60°C for 2 hours, to carry out reaction. Subsequently, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the cooled mixture were added 8.8 kg (80.6 mol.) of N-methylmethanesulfonamide and 12.9 kg (93.3 mol.) of potassium carbonate, and the resulting mixture was heated at 122-125°C for 3 hours, for carrying reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the cooled mixture were added acetone and water, and the organic liquid portion was separated. The organic liquid portion was then washed successively with aqueous sodium hydroxide solution (3 wt.%) and a saturated aqueous sodium chloride solution. The washed organic liquid portion was concentrated under reduced pressure. Isopropyl alcohol and water were added to the residue, resulting in precipitation of a crystalline product. The crystalline product was filtered on a filter paper and washed with isopropyl alcohol. The washed crystalline product and 85.7 kg of acetone were placed in a 200 L-volume glass lined reaction vessel equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The mixture was stirred at 50-55°C, to dissolve the crystalline product in acetone. The insoluble was removed with a line filter. Subsequently, 58.3 kg of water was added to the solution, to precipitate a crystalline product. The crystalline product was collected on a filter paper and washed with an acetone/water mixture, to give 19.5 kg of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine.

[Example 10] Preparation of 2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

In a 25 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 1.00 g (3.43 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine and 3.4 mL (3.7 mmol.) of phosphorus oxychloride. The mixture was heated to 100-106°C for 1.5 hours under refluxing, to carry out reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature, and poured into an ice/water mixture. The resulting aqueous mixture was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The neutralized aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate portion was separated, washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried ethyl acetate portion was filtered and concentrated under reduced pressure, to obtain 1.03 g of 2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine as a colorless crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 97% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

m.p.: 99-101°C

UV λ_{max} (CH₃CN, nm): 194.7, 276.5

IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 1728, 1542, 1508, 1227, 1086.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.33 (6H, d, J=6.8Hz),
3.1-3.2 (1H, m), 3.76 (3H, s), 7.15 (2H, t, J=8.5Hz), 7.6-7.7 (2H, m).

HRMS: 308.0695 (theoretical value (C₁₅H₁₄ClFN₂O₂ (M⁺))
308.0728)

[Example 11] Preparation of 2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

In a 25 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 1.00 g (3.43 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-

-30-

isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine, 0.5 mL (3.9 mmol.) of thionyl chloride, 3.44 mL of toluene, and 0.11 mL of N,N-dimethylformamide. The mixture was heated to 80°C for 3 hours, to carry out reaction. After the reaction was
5 complete, the reaction mixture was cooled to room temperature, and poured into an ice/water mixture. The resulting aqueous mixture was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The neutralized aqueous mixture was extracted with ethyl acetate.
10 The ethyl acetate portion was separated, washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried ethyl acetate portion was filtered and concentrated under reduced pressure, to obtain 0.80 g of 2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine as a
15 colorless crystalline product. The yield was 76% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

20 [Example 12] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine

In a 25 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed
25 546 mg (5 mmol.) of N-methylmethanesulfonamide, 551 mg (5 mmol.) of sodium t-pentoxide, 10 mL of acetonitrile, and 309 mg (1 mmol.) of 2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine. The mixture was heated to 81-82°C for 3 hours under refluxing, to carry out
30 reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the cooled mixture was added 10 mL of water, and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate portion was separated, and dried over anhydrous magnesium
35 sulfate. The dried ethyl acetate portion was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by silica gel column chromatography (column: Wako Gel C-200, eluent: hexane/ethyl acetate (2:1, volume ratio)). There was obtained 339 mg of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine. The yield was 89% (based on the amount of 2-chloro-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

[Example 13] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxypyrimidine

In a 100 mL-volume glass flask were placed 10.0 g (34.4 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine, 5.22 g (58.5 mmol.) of triethylamine, and 34 mL of acetonitrile. The mixture in the flask was chilled to 0-5°C in an ice bath. To the chilled mixture was slowly added 5.12 g (44.7 mmol.) of methanesulfonyl chloride, and the resulting mixture was subjected to reaction at 20-25°C for 2 hours. After the reaction was complete, to the reaction mixture was added 60 mL of water. The aqueous reaction mixture was extracted with toluene and the toluene portion was separated. The toluene portion was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from methanol, to give 11.3 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxypyrimidine as a colorless crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 89% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

m.p.: 110-111°C

UV $\lambda_{\max}$ (CH₃CN, nm): 193.7, 276.8

IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 1724, 1562, 1391, 1250, 1175, 1079, 971.

-32-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 1.33 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
3.20 (1H, m), 3.60 (3H, s), 7.1-7.2
(2H, s), 7.6-7.8 (2H, m).

HRMS: 368.0842 (theoretical value ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}(\text{M}^+)$)
368.0892)

[Example 14] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-toluenesulfonyloxy)pyrimidine

In a 200 mL-volume glass flask were placed 27.6 g
(95.1 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-
5-methoxycarbonylpyrimidine, 12.5 g (123 mmol.) of tri-
ethylamine, and 95 mL of acetonitrile. The mixture of
the flask was chilled to 0-5°C in an ice bath. To the
chilled mixture was slowly added 20.0 g (105 mmol.) of p-
toluenesulfonyl chloride, and the resulting mixture was
subjected to reaction at 20-25°C for one hour. After the
reaction was complete, to the reaction mixture was added
95 mL of water. The aqueous reaction mixture was ex-
tracted with toluene and the toluene portion was separat-
ed. The toluene portion was washed with a saturated
aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous
magnesium sulfate. The dried mixture was filtered and
concentrated under reduced pressure. The residue was
crystallized from methanol, to give 35.9 g of 4-(4-
fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-toluene-
sulfonyloxy)pyrimidine as a colorless crystalline product
having the below-mentioned characteristics. The yield
was 85% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-
hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

m.p.: 94-96°C

UV λ_{max} (CH_3CN , nm): 194.9, 275.2

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 1734, 1539, 1389, 1352, 1247,
1090, 980.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 1.23 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
2.45 (3H, s), 3.0-3.2 (1H, m), 3.74

23
L

-33-

J=8.5Hz).

HRMS: 444.1155 (theoretical value ($C_{22}H_{21}FN_2O_5S(M^+)$)
444.1194)

5 [Example 15] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-benzenesulfonyloxypyrimidine

The procedures of Example 13 were repeated except for replacing p-toluenesulfonyl chloride with 18.5 g (105 mmol.) of benzenesulfonyl chloride.

2 There was obtained 39.3 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-benzenesulfonyloxy-pyrimidine as a pale yellow crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 96% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

^1H -NMR ($CDCl_3$, δ (ppm)): 1.21 (6H, d, J=6.4Hz),
3.0-3.1 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.1-7.2
(2H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 8.1-8.2 (2H, m).

2 [Example 16] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyloxy)pyrimidine

5 The procedures of Example 13 were repeated except for replacing p-toluenesulfonyl chloride with 23.0 g (105 mmol.) of 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride.

2 There was obtained 37.7 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyloxy)pyrimidine as a pale yellow crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 84% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

^1H -NMR ($CDCl_3$, δ (ppm)): 1.17 (6H, d, J=6.8Hz),

-34-

2.34 (3H, s), 2.67 (6H, s), 3.0-3.1 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.00 (2H, s), 7.0-7.2 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m).

5 [Example 17] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyloxy)pyrimidine

The procedures of Example 13 were repeated except for replacing p-toluenesulfonyl chloride with 31.8 g (105
10 mmol.) of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride.

There was obtained 47.1 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyloxy)pyrimidine as a pale yellow crystalline product having the below-mentioned characteristics. The
15 yield was 89% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.12 (6H, d, J=6.6Hz),
1.19 (12H, d, J=6.8Hz), 1.27 (6H, d,
20 J=7.1Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.1-4.3 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.20 (2H, s), 7.4-7.5 (2H, m).

25 [Example 18] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-methoxybenzenesulfonyloxy)pyrimidine

The procedures of Example 13 were repeated except for replacing p-toluenesulfonyl chloride with 21.7 g (105 mmol.) of p-methoxybenzenesulfonyl chloride.

30 There was obtained 39.9 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-methoxybenzenesulfonyloxy)pyrimidine as a colorless crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 91% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).
35

2524

-35-

¹H-NMR (CDCl₃, δ(ppm)): 1.25 (6H, d, J=6.8Hz),
3.0-3.2 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.88 (3H,
s), 6.99 (2H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.0-7.2
(2H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 8.07 (2H, dd,
J=2.2, 9.0Hz).

[Example 19] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-chlorobenzenesulfonyloxy)-pyrimidine

10 The procedures of Example 13 were repeated except for replacing p-toluenesulfonyl chloride with 22.2 g (105 mmol.) of p-chlorobenzenesulfonyl chloride.

There was obtained 39.9 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-chlorobenzenesulfonyloxy)pyrimidine as a colorless crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 89% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ(ppm)): 1.23 (6H, d, J=6.6Hz),
3.0-3.2 (1H, m), 3.74 (3H, s), 7.1-7.2
(2H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 8.0-8.1 (2H, m).

[Example 20] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(2-nitrobenzenesulfonyloxy)-pyrimidine

The procedures of Example 13 were repeated except for replacing p-toluenesulfonyl chloride with 23.3 g (105 mmol.) of 2-nitrobenzenesulfonyl chloride.

30 There was obtained 28.0 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(2-nitrobenzenesulfonyloxy)pyrimidine as an opaque crystalline product having the below-mentioned characteristics. The yield was 62% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

-36-

¹H-NMR (CDCl₃, δ(ppm)): 1.17 (6H, d, J=6.8Hz),
3.0-3.2 (1H, m), 3.75 (3H, s), 7.1-7.2
(2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-8.0 (3H, m),
8.33 (1H, dd, J=1.7, 8.1Hz).

5

[Example 21] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine

In a 25 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 196 mg (1.8 mmol.) of N-methylmethanesulfonamide, 198 mg (1.8 mmol.) of sodium t-pentoxide, 7.5 mL of acetonitrile, and 667 mg (1.5 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-toluenesulfonyloxy)pyrimidine. The mixture was heated to 81-82°C for 1.5 hours under refluxing, to carry out reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the cooled mixture was added 10 mL of water, and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate portion was separated, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried ethyl acetate portion was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (column: Wako Gel C-200, eluent: hexane/ethyl acetate (2:1, volume ratio)). There was obtained 428 mg of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine. The yield was 75% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-toluenesulfonyloxy)pyrimidine).

[Example 22] Preparation of (2-amino-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl)pyrimidine

In a 25 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a gas inlet were placed under ice-chilling 1.00 g (2.71 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-iso-

25
2

-37-

propyl-5-methoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxypyrimidine and 8.1 mL of tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours under gaseous ammonia atmosphere, for carrying out reaction. After the reaction was complete, 10 mL of water was added to the reaction mixture. The aqueous mixture was then subjected to extraction with toluene. The toluene portion was separated, washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried toluene portion was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (column: Wako Gel C-200, eluent: hexane/ethyl acetate (2:1, volume ratio)). There was obtained 0.63 g of 2-amino-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine. The yield was 80% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxypyrimidine).

6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine

[Example 23] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-N-methylaminopyrimidine

In a 50 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a dropping funnel was placed 6.00 g (16.3 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxypyrimidine. Into the flask was slowly dropped under ice-chilling 5.06 g (65.2 mmol) of aqueous 40 wt.% methylamine solution. The resulting mixture was stirred for one hour at the same temperature for carrying out reaction. After the reaction was complete, 16 mL of water was added to the reaction mixture. The aqueous mixture was then subjected to extraction with toluene. The toluene portion was separated, washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried toluene portion was filtered and concentrated under reduced pressure to give 4.81 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-

-38-

isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-N-methylaminopyrimidine. The yield was 97% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxypyrimidine).

5

[Example 24] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-trifluoromethanesulfonyloxypyrimidine

10 In a 300 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 8.7 g (30.0 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine, 3.0 g (30.0 mmol.) of triethylamine, and 150 mL of toluene. The mixture in the flask was chilled to 0°C in an ice bath. To the chilled
15 mixture was slowly added 8.46 g (30.0 mmol.) of trifluoromethanesulfonic anhydride, and the resulting mixture was subjected to reaction for 3 hours at the same temperature. After the reaction was complete, to the reaction mixture was added 90 mL of water. From the
20 aqueous reaction mixture, an organic liquid portion was separated. The organic liquid portion was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (column: Wako Gel C-200, eluent: hexane/ ethyl acetate (8:2, volume ratio)).
25 There was obtained 8.46 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-trifluoromethanesulfonyloxypyrimidine having the below-mentioned characteristics as a colorless oil. The yield was 74% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).
30

IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 2978, 1737, 1570, 1429, 1222, 1136, 973, 851

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 1.33 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.1-3.2 (1H, m), 3.80 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

9/26

-39-

HRMS: 422.0585 (theoretical value ($C_{16}H_{14}F_4N_2O_5S(M^+)$)
422.0560)

5 [Example 25] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-trifluoromethanesulfonyloxy-pyrimidine

In a 300 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 2.9 g (10.0 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine, 1.7 g (16.8 mmol.) of triethylamine, and 50 mL of toluene. The mixture in the flask was chilled to 0°C in an ice bath. To the chilled mixture was slowly added 2.4 g (14.1 mmol.) of trifluoromethanesulfonyl chloride, and the resulting mixture was subjected to reaction for 3 hours at the same temperature. After the reaction was complete, to the reaction mixture was added 30 mL of water. From the aqueous reaction mixture, an organic liquid portion was separated. The organic liquid portion was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (column: Wako Gel C-200, eluent: hexane/ethyl acetate (8:2, volume ratio)). There was obtained 2.8 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-trifluoromethanesulfonyloxy-pyrimidine having the below-mentioned characteristics as a colorless oil. The yield was 66% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxycarbonylpyrimidine).

30 [Example 26] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine

In a 50 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 3.0 g (7 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-trifluoromethanesulfonyloxy-pyrimidine, 1.45 g

-40-

(10.5 mmol.) of potassium carbonate (available from Wako Junyaku Co., Ltd., special grade), and 14 mL of butyl acetate. The mixture was heated to 122-125°C for 3 hours under refluxing, to carry out reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the reaction mixture were added 10 mL of water and 7 mL of acetone, and the organic liquid portion was separated. The organic liquid portion was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (column: Wako Gel C-200, eluent: hexane/ ethyl acetate (5:1, volume ratio)). There was obtained 2.1 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine as a white crystalline product. The yield was 78% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-trifluoromethanesulfonyloxy pyrimidine).

20 [Example 27] Preparation of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine

In a 50 mL-volume glass flask equipped with a stirrer, a thermometer and a reflux condenser were placed 1.1 g (2.5 mmol.) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-toluenesulfonyloxy)pyrimidine, 0.55 g (5.0 mmol.) of N-methylmethanesulfonamide, 0.69 g (5.0 mmol.) of potassium carbonate (available from Wako Junyaku Co., Ltd., special grade), 0.32 g (1.0 mmol.) of tetrabutylammonium bromide, 20 mL of toluene and 5 mL of water. The mixture was heated to 85°C for 28 hours under refluxing, to carry out reaction. After the reaction was complete, the reaction mixture was cooled to room temperature. To the reaction mixture were added 10 mL of water and 7 mL of acetone, and the organic liquid portion was separated. The organic liquid portion was analyzed by

27
\$

-41-

high performance liquid chromatography. It was confirmed that 0.6 g of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine was produced. The yield was 63% (based on the amount of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-methoxycarbonyl-2-(p-toluenesulfonyloxy)pyrimidine).

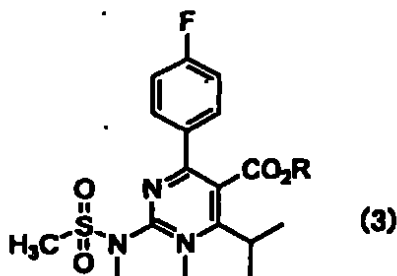
[Industrial Utility]

The pyrimidine compound, particularly, 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound, prepared by the invention is of value as an intermediate compound for the production of a cholesterol reducing agent (HMG-CoA reductase agent). The compound of formula (3) can be converted to an HMG CoA reductase inhibitor by the processes disclosed in European Patent Application Publication No. 0521471, Bioorg. Med. Chem., 5, 437 (1997) and International Patent Application No. WO 00/49014. The disclosures of these references are incorporated herein by reference to demonstrate how a compound of formula (3) or formula (8) can be converted to an HMG CoA reductase inhibitor, in particular, rosuvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as rosuvastatin calcium.

-42-

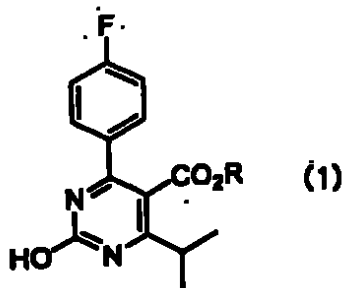
CLAIMS

1. A process for preparing a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound having the formula (3):



in which R is a hydrocarbyl group,
which comprises the steps of:

- reacting a hydroxypyrimidine compound having the formula (1):



in which R is the same as above,
with an organic sulfonyl halide having the formula (2):



in which R' is a hydrocarbyl group and X is a halogen atom, or an organic sulfonic anhydride having the formula (2a):



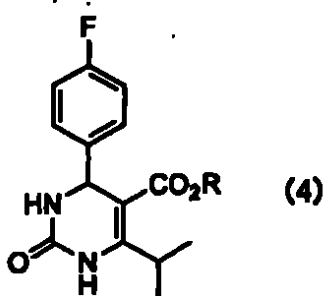
in which R' has the same meaning as above, and

reacting the resulting reaction product with N-methyl-N-methanesulfonamide.

20

2. The process of claim 1, wherein both of the reaction of the hydroxypyrimidine compound with the organic sulfonyl halide or the organic sulfonic anhydride and the reaction of the resulting reaction product with N-methyl-N-methanesulfonamide are performed in the presence of a base.

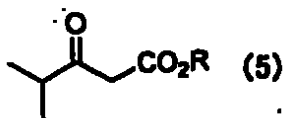
3. The process of claim 1, wherein the hydroxypyrimidine compound is prepared by oxidizing a dihydropyrimidinone compound having the formula (4):



wherein R is the same as defined in claim 1.

4. The process of claim 3, wherein the dihydropyrimidinone compound is oxidized using nitric acid.

5. The process of claim 3, wherein the dihydropyrimidinone compound is prepared by reacting an isobutyrylacetate ester having the formula (5):



in which R is the same as defined in claim 1, with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a protonic compound and a metal salt.

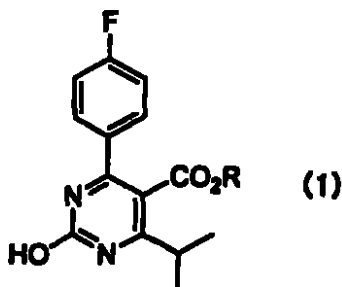
6. The process of claim 5, wherein the protonic compound is a protonic acid.

-44-

7. The process of claim 6, wherein the protonic acid is sulfuric acid.

8. The process of claim 5, wherein the metal salt is copper(I) chloride.

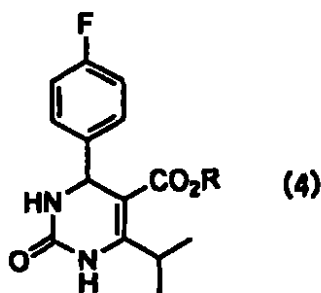
9. A hydroxypyrimidine compound having the formula (1):



15 in which R is a hydrocarbyl group.

10. The hydroxypyrimidine compound of claim 9, wherein R is an alkyl group having 1 to 10 carbon atoms, a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, an aryl-alkyl group having an alkyl moiety of 1-3 carbon atoms, or an aryl group.

11. A method for preparing the hydroxypyrimidine compound of claim 9, which comprises oxidizing a dihydropyrimidinone compound having the formula (4):



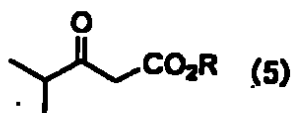
wherein R is a hydrocarbyl group.

35 12. The method of claim 11, wherein the dihydropyrimidinone compound is oxidized using nitric acid.

29
①
M

13. The method of claim 11, wherein the dihydropyrimidinone compound is prepared by reacting an isobutyrylacetate ester having the formula (5):

5



in which R is the same as defined in claim 11,
with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a
10 protonic compound and a metal salt.

14. The method of claim 13, wherein the protonic compound is a protonic acid.

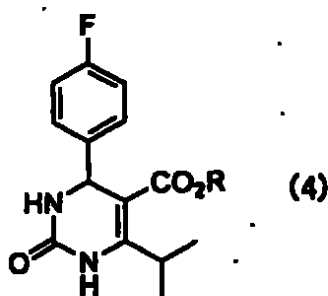
15. The method of claim 14, wherein the protonic acid is sulfuric acid.

16. The method of claim 13, wherein the metal salt is copper(I) chloride.

20

17. A dihydropyrimidinone compound having the formula (4):

25

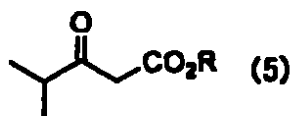


30 wherein R is a hydrocarbyl group.

18. The hydroxypyrimidinone compound of claim 17,
wherein R is an alkyl group having 1 to 10 carbon atoms,
a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, an aryl-
35 alkyl group having an alkyl moiety of 1-3 carbon atoms,
or an aryl group.

19. A method for preparing the dihydropyrimidinone compound of claim 17, which comprises reacting an isobutyrylacetate ester having the formula (5):

5



10 in which R is the same as defined in claim 17, with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a protonic compound and a metal salt.

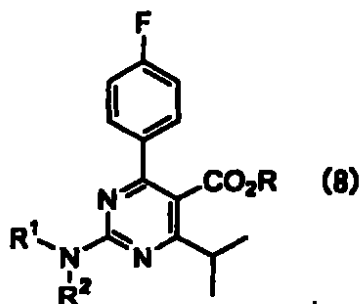
15 20. The method of claim 19, wherein the protonic compound is a protonic acid.

21. The method of claim 19, wherein the protonic acid is sulfuric acid.

20 22. The method of claim 19, wherein the metal salt is copper(I) chloride.

23. A method for preparing an aminopyrimidine compound having the formula (8):

25



30

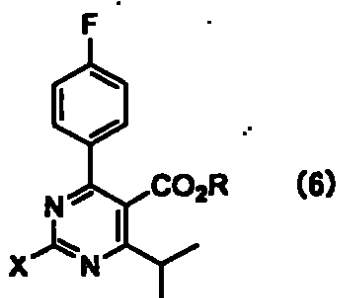
wherein R is a hydrocarbyl group, and each of R¹ and R² independently is hydrogen atom, an alkyl group, an alkylsulfonyl group, or an arylsulfonyl group,

35 which comprises reacting a 2-substituted pyrimidine compound having the formula (6):

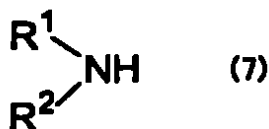
3730

-47-

5



wherein R is the same as above, and X is a halogen atom
 or an organic sulfonyloxy group,
 10 with an amine compound having the formula (7):



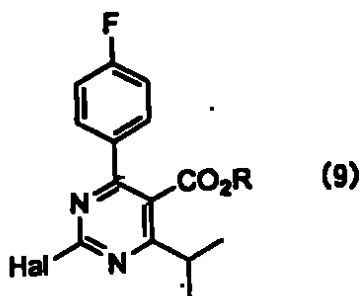
15 wherein each of R¹ and R² is the same as above.

24. The method of claim 23, wherein R¹ is methyl and
 R² is methanesulfonyl.

20 25. The method of claim 23, wherein the reaction of
 the 2-substituted pyrimidine compound with the amine com-
 pound is performed in the presence of a base.

25 26. A halogenopyrimidine compound having the formu-
 la (9):

30



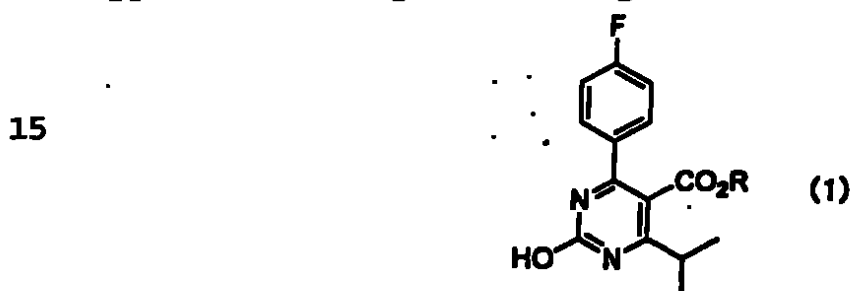
wherein R is a hydrocarbyl group, and Hal is a halogen
 35 atom.

-48-

27. The halogenopyrimidine compound of claim 26,
 wherein R is an alkyl group having 1 to 10 carbon atoms,
 a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, an aryl-
 alkyl group having an alkyl moiety of 1-3 carbon atoms,
 5 or an aryl group.

28. The halogenopyrimidine compound of claim 26,
 wherein Hal is a chlorine atom.

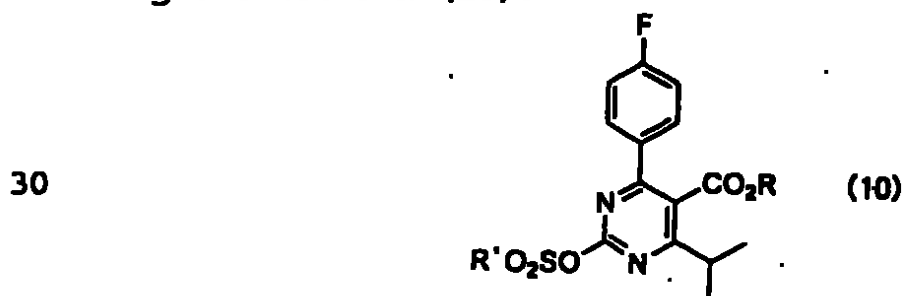
10 29. A method for preparing the halogenopyrimidine
 compound of claim 26, which comprises reacting a hydroxy-
 pyrimidine compound having the formula (1):



wherein R is a hydrocarbyl group,
 20 with a halogenating agent.

30. The method of claim 29, wherein the halogenat-
 ing agent is phosphorus oxychloride or thionyl chloride.

25 31. An organic sulfonyloxypyrimidine compound hav-
 ing the formula (10):

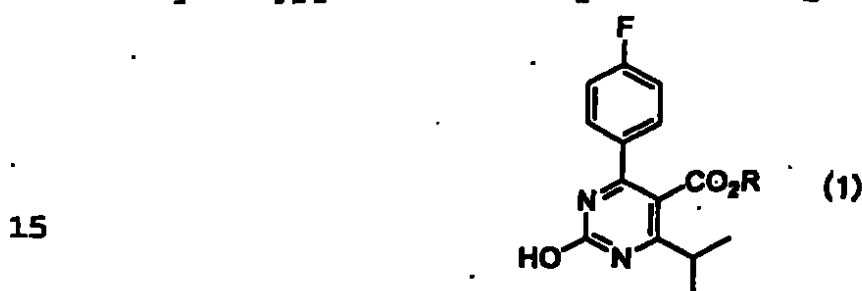


wherein each of R and R' independently is a hydrocarbyl
 35 group.

31
2
7

32. The organic sulfonyloxypyrimidine compound of claim 31, wherein each of R and R' independently is an alkyl group having 1 to 10 carbon atoms, a cycloalkyl group having 3 to 6 carbon atoms, an arylalkyl group having an alkyl moiety of 1-3 carbon atoms, or an aryl group.

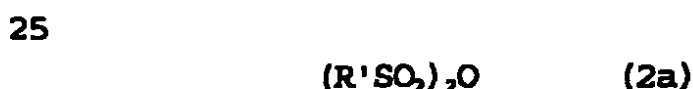
33. A method for preparing the organic sulfonyloxypyrimidine compound of claim 31, which comprises reacting a hydroxypyrimidine compound having the formula (1):



wherein R is a hydrocarbyl group, with an organic sulfonyl halide having the formula (2):

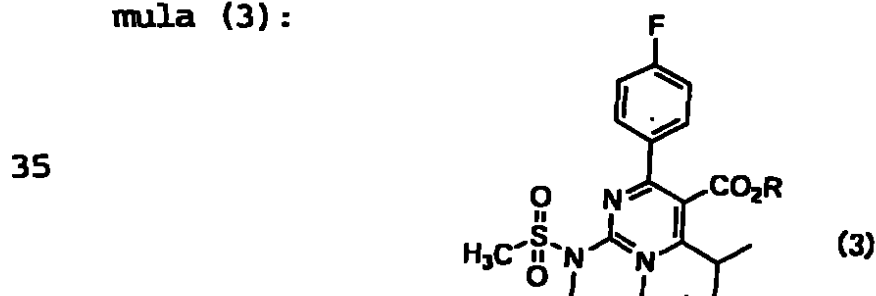


wherein R' is a hydrocarbyl group, and X is a halogen atom, or an organic sulfonic anhydride having the formula (2a):



in which R' has the same meaning as above.

30 34. A process for preparing a 2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyrimidine compound having the formula (3):

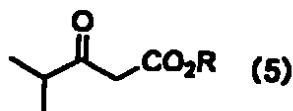


-50-

in which R is a hydrocarbyl group,
which comprises the steps of:

(I) reacting an isobutyrylacetate ester of the following formula (5):

5



wherein R is a hydrocarbyl group.

10 with 4-fluorobenzaldehyde and urea in the presence of a
protonic compound and a metal salt;

(II) oxidizing the reaction product of the step (I);

(III) reacting the oxidation product of the step

(II) with an organic sulfonyl halide having the formula

15 (2):



20 in which R' is a hydrocarbyl group, and X is a halogen
atom, or an organic sulfonic anhydride having the formula
(2a):



25 in which R' has the same meaning as above; and

(IV) reacting the reaction product of the step (III)
with N-methyl-N-methanesulfonamide.

30 35. The process of claim 1, wherein R' is a substituted or unsubstituted aryl group.

36. The process as claimed in claim 1, followed by
conversion of the compound of formula (3) to rosuvastatin
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35

32
M
M

-51-

37. The process as claimed in claim 34, followed by conversion of the compound of formula (3) to rosuvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 38. The method as claimed in claim 23, followed by conversion of the compound of formula (8) to an HMG CoA reductase inhibitor.

10

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
23 de enero de 2003 (23.01.2003)



(10) Número Internacional de Publicación

PCT

WO 03/006439 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 239/42, 239/22, 239/34

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/JP02/07129

(22) Fecha de Presentación Internacional:
12 de julio de 2002 (12.07.2002)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
2001-213417 13 de julio de 2001 (13.07.2001) JP
2001-213418 13 de julio de 2001 (13.07.2001) JP
2001-310900 9 de octubre de 2001 (09.10.2001) JP
2001-360339 27 de noviembre de 2001 (13.07.2001) JP
2001-7015 16 de enero de 2002 (16.01.2002) JP
2001-42078 19 de febrero de 2002 (19.02.2002) JP

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos): UBE INDUSTRIES, LTD. [JP/JP]; 1978-98, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): MATSUSHITA, Akio [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP). ODA, Mizuho [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP). KAWACHI, Yasuhiro [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5,

O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP). CHIKA, Jun-ichi [JP/JP]; c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 (JP).

(74) Agente: YANAGAWA, Yasuo; Mitsuya-Yotsuya Building 8th Floor, 2-14, Yotsuya, Shinjuku-ku, Tokio 160-0004 (JP)

(81) Países destinatarios (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

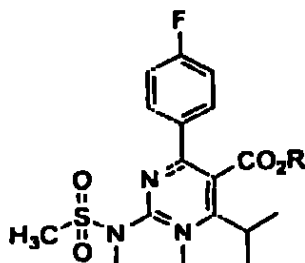
(84) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

publicada:

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE AMINOPYRIMIDINA



(3)

(57) Extracto: Se prepara un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3): [R es un grupo hidrocarbilo], por los pasos de: (I) hacer reaccionar un éster de isobutirilacetato con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal; (II) oxidar el producto de reacción del paso (I); (III) hacer reaccionar el producto de oxidación del paso (II) con un halogenuro sulfonilo orgánico o un anhídrido sulfonilo orgánico; y (IV) hacer reaccionar el producto de reacción del paso (III) con N-metil-N metanosulfonamida.

WO 03/006439 A1

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud Internacional No.

PTC/JP02/07129

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Int. Cl⁷ C07D239/42, 239/22, 239/34

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con ambas, la Clasificación Nacional e IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido y símbolos de clasificación)

Int. Cl⁷ C07D239/42, 239/22, 239/34

Documentación buscada distinta de la documentación mínima siempre que dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base electrónica de datos consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, eventualmente, términos de búsqueda empleados)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Designación del documento, con indicación, si se considera apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
A	JP 5-178841 A (Shionogi and Co., LTD) 1993.07.20 TODO EL DOCUMENTO COMPLETO & EP 521471 A	1-38
A	Ma, Yun; Qian, Changtao; Wang, Limin; Yang, Min, Reacción de Biginelli Catalizada por Triflato de Lantánido. Síntesis "One-Pot" de Dihidropirimidinonas bajo Condiciones Libres de Solvente, Diario de Química Orgánica (2000), 65(12), 3864-3868	19-22

☐ Otros documentos se enumeran en la continuación de cuadro C.

☐ Miembros de la familia de patente se enumeran en el anexo.

• Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general del arte pero que no se considera que sea de relevancia particular

"E" documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o después

"L" documento que puede arrojar dudas con respecto a la reivindicación (reivindicaciones) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra designación u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento referente a una divulgación verbal, uso, exhibición u otros medios

"P" documento publicado con anterioridad a la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reclamada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la aplicación pero citado para entender el principio o teoría subyacente a la invención.

"X" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso innovador si el documento se toma solo.

"Y" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso innovador si el documento se combina con uno o más de dichos documentos, siendo obvia dicha combinación a una persona con habilidades en el arte.

"Z" documento miembro de la misma familia de patente

Fecha de la conclusión actual de la búsqueda internacional

19.08.02

Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional

03.09.02

Nombre y dirección postal de la Oficina de Búsqueda Internacional (ISA)

Oficina Japonesa de Patentes

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokio 100-8915, Japón

Funcionario autorizado

SHINICHI NAITO

Teléfono No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492

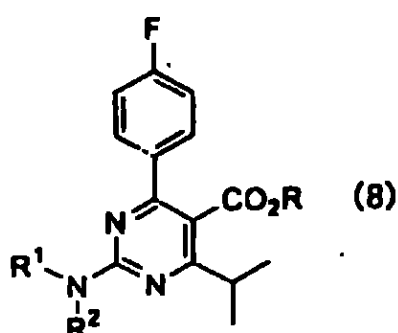
4P

8615

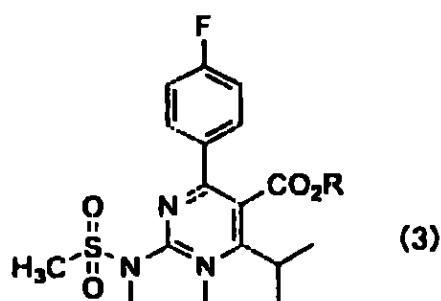
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE
AMINOPYRIMIDINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación de compuestos de aminopirimidina que tienen la siguiente fórmula



[en la fórmula (8), R es un grupo hidrocarbilo, y cada uno de R¹ R² independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo], más particularmente a la preparación de un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la siguiente fórmula (3):

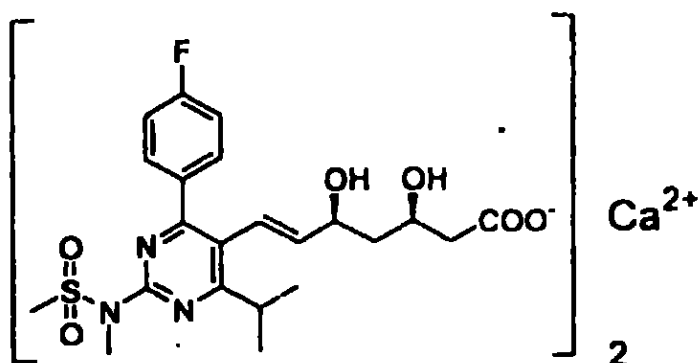


en donde R representa un grupo hidrocarbilo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Bioorg. Med. Chem., 5, 437 (1997) describe que el compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina puede emplearse como un

compuesto intermedio para producir un agente reductor de colesterol (inhibidor de HMG-CoA reductasa: S-4522) que tiene la siguiente fórmula:



y que se conoce ahora generalmente como sal de calcio de rosuvastatina o rosuvastatina cálcica.

WO 01/04100 describe un proceso para preparar el compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que comprende los pasos de:

hacer reaccionar metil isobutirilacetato con 4-fluoro-benzonitrilo para producir metil 2-[1-amino-1-(4-fluorofenil)metileno]-4-metil-3-oxopentanoato; y

hacer reaccionar el 2-[1-amino-1-(4-fluorofenil)metileno]-4-metil-3-oxopentanoato con N-ciano-N-metil-metanosulfonamida que se obtiene por reacción entre N-metilmetanosulfonamida y cloruro de cianógeno, para producir 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metanosulfonil-N-metilamino) pirimidina.

Se describe que el rendimiento total (basado en la cantidad de metil isobutirilacetato) es 45.5%.

Parece que el proceso descrito en WO 01/04100 es desventajoso para la preparación industrial, porque el rendimiento no es alto y es necesario emplear cloruro de cianógeno tóxico como uno de los compuestos iniciales.

En consecuencia, es un objeto de la invención proveer un proceso a novedoso para preparar una 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina o un compuesto análogo de aminopirimidina de la misma, más particularmente proveer un proceso novedoso que proporcione el compuesto más convenientemente y/o sin emplear un compuesto tóxico y/o

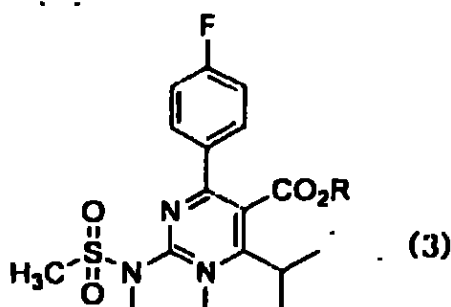
37
37

proporcione el compuesto en alto rendimiento y/o alta pureza.

Es otro objeto de la invención proveer un proceso novedoso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina o un compuesto análogo de aminopirimidina de la misma, susceptible de emplearse favorablemente en la preparación industrial.

SUMARIO DE LA INVENCION

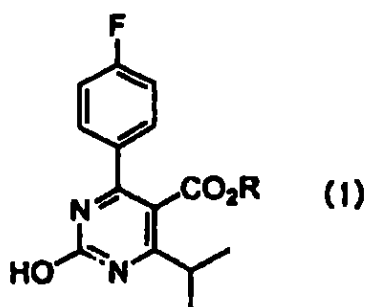
La presente invención radica en un proceso para preparar una 2- (N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3):



[R es un grupo hidrocarbilo],

que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en la cual R es idéntico al de más arriba,

con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2)



en la cual R' es un grupo hidrocarbilo y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):

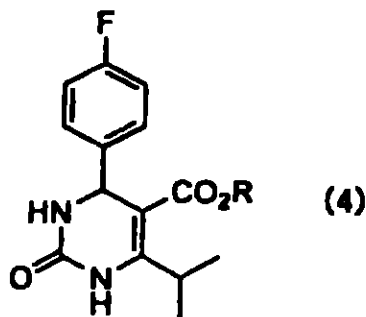


en la cual R' es idéntico al de más arriba, y

hacer reaccionar el producto de reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida.

La invención radical igualmente en un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula ya identificada (1).

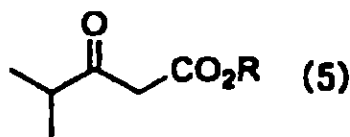
La invención consiste además en un método para preparar un compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula (1), que comprende oxidar un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):



en donde R es un grupo hidrocarbilo.

La invención reside además en un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4).

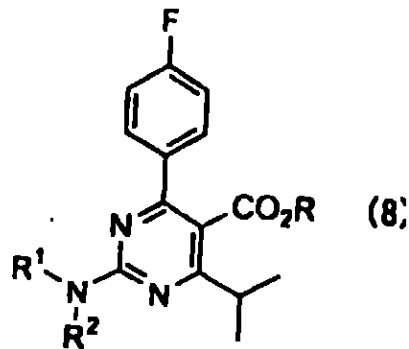
La invención se encuentra por lo demás en un método para preparar un compuesto de dihidropirimidinona de la fórmula (4), que comprende hacer reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



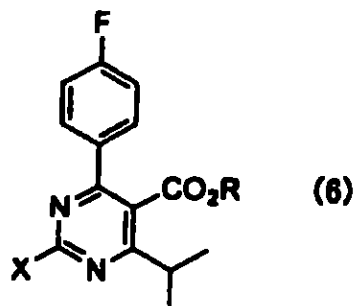
en la cual R es un grupo hidrocarbilo,
con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

39
\$

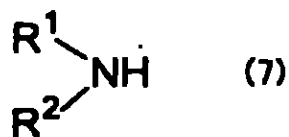
La invención reside asimismo en un método para preparar un compuesto de aminopirimidina que tiene la fórmula (8):



en donde R es un grupo hidrocarbilo, y cada uno de R¹ y R² independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de pirimidina a 2-sustituída que tiene la fórmula (6):

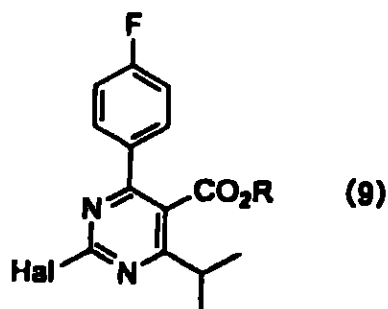


en donde R es idéntico al de más arriba, y X es un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico,
con un compuesto de amina que tiene la fórmula (7):



en donde cada uno de R¹ y R² es idéntico al de más arriba.

La invención radica más aún en un compuesto de halógeno-pirimidina que tiene la fórmula (9):

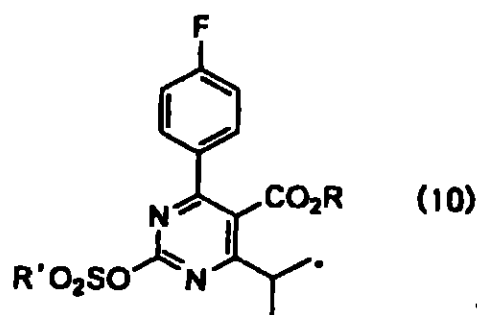


40
~~41~~

en donde R es un grupo hidrocarbilo, y Hal es un átomo de halógeno.

La invención reside además en un método para preparar el compuesto de halógeno-pirimidina de la fórmula (9), que comprende hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula ya mencionada (1) con un agente halogenante.

La invención se encuentra aún más en un compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica que tiene la fórmula (10):



en donde cada uno de R y R' independientemente es un grupo hidrocarbilo.

La invención reside además en un método para preparar un compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica de la fórmula (10), que comprende hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula ya mencionada (1) con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2):



en donde R' es un grupo hidrocarbilo, y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):



en la cual R' es idéntico al de más arriba.

La invención reside por lo demás en un proceso para preparar una 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3) que comprende los pasos de:

- (I) hacer reaccionar un ester de isobutirilacetato de la fórmula (5)

con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal;

(II) oxidar el producto de reacción del paso (I);

(III) hacer reaccionar el producto de oxidación del paso

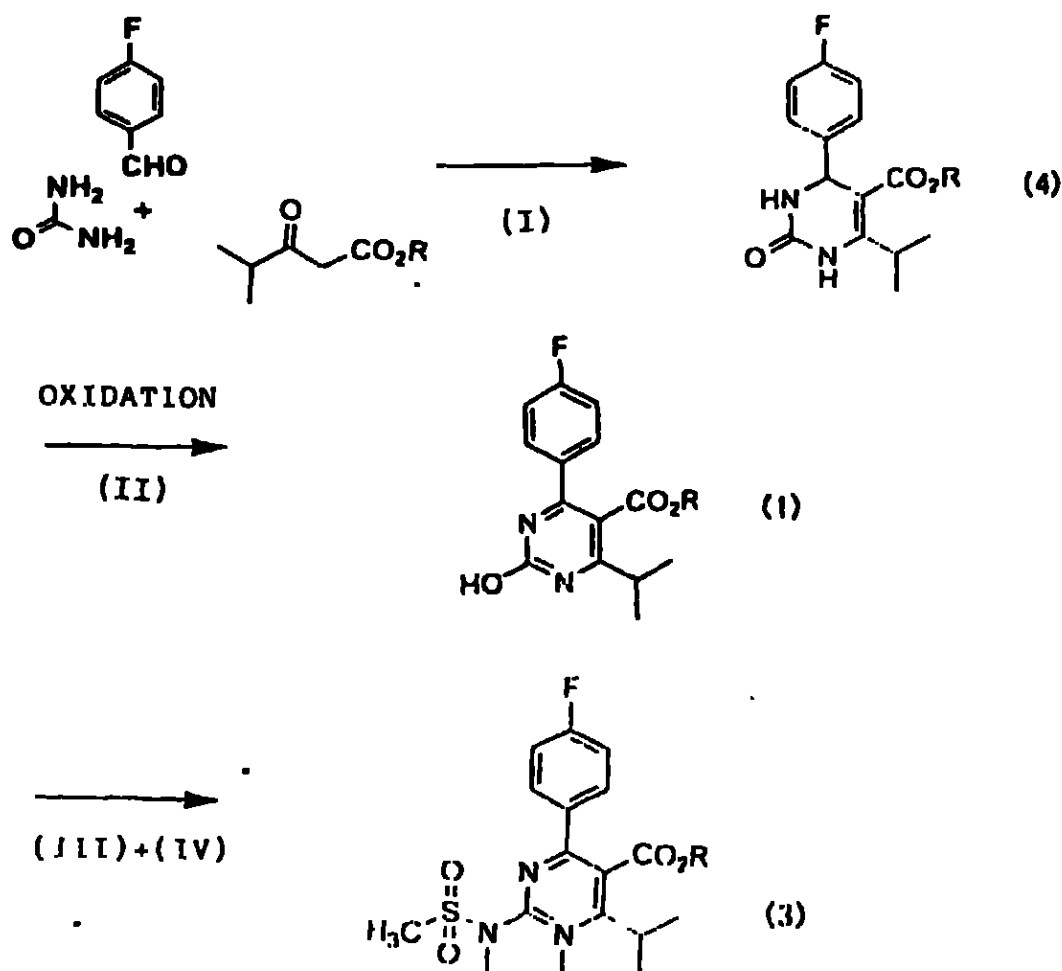
(II) con un halogenuro sulfonilo orgánico de la fórmula (2) o un anhídrido sulfónico orgánico de la fórmula (2a); y

(IV) hacer reaccionar el producto de reacción del paso (III) con N-metil-N-metanosulfonamida.

En el proceso arriba mencionado, los pasos (III) y (IV) pueden llevarse a cabo continuamente en la misma mezcla de reacción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El proceso representativo para la preparación de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3) de acuerdo con la presente invención se ilustra esquemáticamente como sigue:

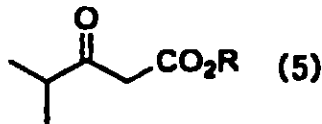


42
3
X

Cada paso en el esquema de reacción ya ilustrado se describe más abajo con mayor detalle.

Paso I

En el paso (I), un éster de isobutirilacetato de la siguiente fórmula (5):



[R es un grupo hidrocarbilo]

se hace reaccionar con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

El grupo hidrocarbilo (es decir, grupo hidrocarburo) representado por R en las fórmulas de los compuestos involucrados en las reacciones de la invención puede ser un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, o decilo, más particularmente un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y especialmente un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; un grupo aralquilo tal como bencilo, feniletilo, o fenilpropilo; o un grupo arilo tal como fenilo o metilfenilo. El grupo hidrocarbilo puede adoptar configuraciones de isómero tales como normal, iso y terciaria. El grupo hidrocarbilo puede tener uno o más sustituyentes, con la condición que los sustituyentes no alteren la reacción implicada.

El compuesto protónico puede ser un ácido inorgánico o su sal tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, sulfato hidrogenado de potasio, sulfato hidrogenado de sodio, ácido nítrico, o ácido fosfórico; un ácido sulfónico orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, o ácido p-bromobencenosulfónico; un ácido carboxílico orgánico tal como ácido

43
~~3~~
~~2~~

acético, ácido propiónico, ácido butírico, o ácido benzoico; un alcohol tal como metanol, etanol, o propanol. Se prefieren ácidos protónicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido acético. Muy preferido es ácido sulfúrico. Los compuestos protónicos pueden emplearse separadamente o en combinación.

El compuesto protónico puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente, 0.01 a 3 mol, más preferiblemente 0.1 a 1 mol, por un mol del éster de isobutirilacetato.

La sal de metal empleada en la reacción puede ser cloruro de cobre(I), cloruro de cobre (II), acetato de cobre (II), cloruro de hierro (II), cloruro de hierro (III), cloruro de aluminio, bromuro de níquel (II), cloruro de estaño (IV), tetracloruro de titanio, o bromuro de magnesio. Se prefieren cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), cloruro de hierro (III) y bromuro de níquel (II). Muy preferido es cloruro de cobre (I). Las sales de metal pueden contener agua de cristalización. Las sales de metal pueden emplearse separadamente o en combinación.

La sal de metal puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente, 0.001 a 5 mol, más preferiblemente 0.01 a 0.1 mol, por un mol del éster de isobutirilacetato.

El 4-fluorobenzaldehído puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente, 0.5 a 10 mol, más preferiblemente 0.9 a 1.1 mol, por un mol del éster de isobutirilacetato.

La urea puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente, 0.5 a 10 mol, más preferiblemente 1.5 a 2 mol, por un mol del éster de isobutirilacetato.

La reacción puede realizarse en la presencia o ausencia de un solvente. No hay limitaciones específicas con respecto al solvente empleado, en tanto que el solvente no altere la reacción deseada. Ejemplos de los solventes empleables incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol n-propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol sec-butílico, y alcohol t-butílico; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, y dimetoxietano; nitrilos

44
\$

tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, e isobutironitrilo; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno; e hidrocarburos aromáticos nitrados tales como nitrobenceno. Se prefieren metanol, etanol, alcohol n-propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, xileno, y clorobenceno. Especialmente preferidos son metanol, etanol, y alcohol isopropílico. Los solventes pueden emplearse separadamente o en combinación.

El solvente puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 10 litros, más preferiblemente 0.3 a 2 litros, por un mol del éster de isobutirilacetato. La cantidad puede variar dependiendo de la homogeneidad y capacidad de dispersión de la mezcla de reacción.

La reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el éster de isobutirilacetato, 4-fluorobenzaldehído, y urea, en un solvente en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal bajo atmósfera de gas inerte. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de, preferiblemente, -10 a 200°C, más preferiblemente 30 a 100°C. No existen limitaciones específicas con respecto a la presión circundante.

El producto resultante de la reacción, es decir, un compuesto de dihidropirimidinona de la fórmula (4), puede aislarse y purificarse de acuerdo con los procedimientos convencionales tales como destilación, cristalización, recristalización, y cromatografía de columna.

Paso (II)

En el paso (II), un compuesto de dihidropirimidinona de la fórmula (4), es decir, el producto de reacción del paso (I), se oxida para producir un compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula (1).

La oxidación (u oxidación de deshidrogenación) puede realizarse en

45
JP

varias maneras convencionales. Se prefiere la oxidación utilizando ácido nítrico, porque este procedimiento de oxidación se lleva fácilmente a cabo y el post-tratamiento del producto de reacción es fácil.

El ácido nítrico puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 1 a 20 mol, más preferiblemente 3 a 15 mol, por un mol del compuesto de la dihidropirimidinona de la fórmula (4). Preferiblemente puede emplearse el ácido nítrico de una concentración de, preferiblemente 40 a 80%, más preferiblemente 50 a 70%.

La oxidación puede realizarse en la presencia o ausencia de un solvente. No existen limitaciones específicas con respecto al solvente empleado, en tanto que el solvente no altere la reacción deseada. Ejemplos los solventes preferidos incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, y ácido butírico. Los solventes pueden emplearse separadamente o en combinación.

El solvente puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 7 mL, más preferiblemente 0.5 a 3 mL, por 1 g del compuesto de dihidropirimidinona. La cantidad puede variar dependiendo de la homogeneidad y capacidad de dispersión de la mezcla de reacción.

La oxidación puede conducirse haciendo reaccionar el compuesto de dihidropirimidinona y ácido nítrico en un solvente bajo una atmósfera de gas inerte. La oxidación puede llevarse a cabo a una temperatura de, preferiblemente -10 a 100°C, más preferiblemente 0 a 50°C. No existen limitaciones específicas con respecto a la presión circundante. Puede incorporarse en el sistema de reacción un iniciador de la misma tal como nitrito de sodio para acelerar la velocidad de oxidación.

El producto resultante de la reacción, es decir, el compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula (1), puede aislarse y purificarse de acuerdo con los procedimientos convencionales tales como destilación, cristalización, recristalización, y cromatografía de columna.

Pasos (III) y (IV)

En los pasos (III) y (IV), un compuesto de hidroxipirimidina de la

46
[X]

fórmula (1), es decir, el producto de reacción del paso (II), se hace reaccionar con un halogenuro sulfonilo orgánico de la fórmula (2):



o un anhídrido sulfónico orgánico de la fórmula (2a):



y

se hace reaccionar el producto de reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida.

En las fórmulas (2) y (2a), R' es un grupo hidrocarbilo que puede tener uno o más sustituyentes. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, heptilo, octilo, nonilo, y decilo, más particularmente un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y especialmente un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono; grupos alquilo fluorinados tales como trifluorometilo, nonafluorobutilo, tridecafluorohexilo, heptadecafluorooctilo, y uncosafluorodecilo; grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos aralquilo tales como bencilo, feniletilo, y fenilpropilo; y grupos arilo, incluyendo grupos naftilo o fenilo no sustituido y sustituido, tales como fenilo, naftilo, tolilo, xililo, mesitilo, triisopropilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, y nitrofenilo. Por consiguiente, el grupo hidrocarbilo puede tener uno o más sustituyentes, con la condición que los sustituyentes no alteren la reacción implicada. El grupo hidrocarbilo puede adoptar configuraciones de isómero tales como normal, iso, y terciario. Un valor particularmente apropiado para R' cuando es arilo incluye, por ejemplo, un grupo fenilo o naftilo (particularmente fenilo) el cual es no sustituido o lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes. Los sustituyentes pueden seleccionarse independientemente de, por ejemplo, alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1-4 átomos de

carbono, halógeno, y nitro.

En la fórmula (2), X es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, y yodo.

Ejemplos de los halogenuros sulfonilo incluyen metano-sulfonil fluoruro, metanosulfonil cloruro, etanosulfonil cloruro, 1-propanosulfonil cloruro, 2-propanosulfonil cloruro, trifluorometanosulfonil fluoruro, trifluorometanosulfonil cloruro, nonafluorobutanossulfonil fluoruro, tridecafluorohexanosulfonil fluoruro, heptadecafluorooctanosulfonil fluoruro, uncosafluorodecanosulfonil fluoruro, bencenosulfonil cloruro, 1-naftalenosulfonil cloruro, 2-naftalenosulfonil cloruro, p-toluenosulfonil fluoruro, cloruro de p-toluenosulfonilo, 2,4,6-trimetilbencenosulfonil cloruro, 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil cloruro, p-metoxibencenosulfonil cloruro, p-clorobencenosulfonil cloruro, y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo. Se prefieren trifluorometanosulfonil fluoruro, bencenosulfonil cloruro, 1-naftalenosulfonil cloruro, 2-naftalenosulfonil cloruro, cloruro de p-toluenosulfonilo, 2,4,6-trimetilbencenosulfonil cloruro, 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil cloruro, p-metoxibencenosulfonil cloruro, y p-clorobencenosulfonil cloruro. Particularmente preferidos son cloruro de p-toluenosulfonilo, 2,4,6-trimetilbencenosulfonil cloruro, 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil cloruro, y p-metoxibencenosulfonil cloruro.

Ejemplos de los anhídridos sulfónicos incluyen anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, anhídrido bencenosulfónico, y anhídrido p-toluenosulfónico. Se prefieren anhídrido trifluorometanosulfónico, anhídrido bencenosulfónico, y anhídrido p-toluenosulfónico. Particularmente preferidos son anhídrido trifluorometanosulfónico y anhídrido p-toluenosulfónico.

El halogenuro sulfonilo o anhídrido sulfónico pueden emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 20 mol, más preferiblemente 0.5 a 5 mol, muy preferiblemente 1 a 2 mol, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina.

En el paso subsiguiente paso, N-metilmetanosulfonamida puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 30 mol, más

45


preferiblemente 1 a 5 mol, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina.

Las reacciones de los pasos (III) y (IV) pueden realizarse preferiblemente en la presencia de una base. Ejemplos de las bases incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; carbonatos hidrogenados de metal alcalino tales como carbonato hidrogenado de sodio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos de metal alcalinos tales como metóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, y t-pentóxido de sodio; y aminas terciarias tales como trietilamina, triisopropilamina, diisopropiletilamina, y piridina. Se prefieren carbonato de sodio, carbonato de potasio, t-butóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, trietilamina, y piridina. Se prefieren particularmente carbonato de potasio, t-pentóxido de sodio, y trietilamina. Muy preferidos son carbonato de potasio y t-pentóxido de sodio. Las bases pueden emplearse separadamente o en combinación.

La base puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 30 mol, más preferiblemente 1 a 5 mol, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina. La cantidad total de la base puede incorporarse en el sistema de reacción antes que comience la reacción, o la base puede agregarse en porciones al sistema de reacción después que comience la reacción.

La reacción puede realizarse en la presencia o ausencia de un solvente. No existen limitaciones específicas con respecto al solvente, en tanto que el solvente no altere la reacción. Ejemplos de solventes incluyen agua; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, y dietil cetona; éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo, y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolinona. Se prefieren acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido. Se prefieren particularmente acetato de etilo, acetato de

49

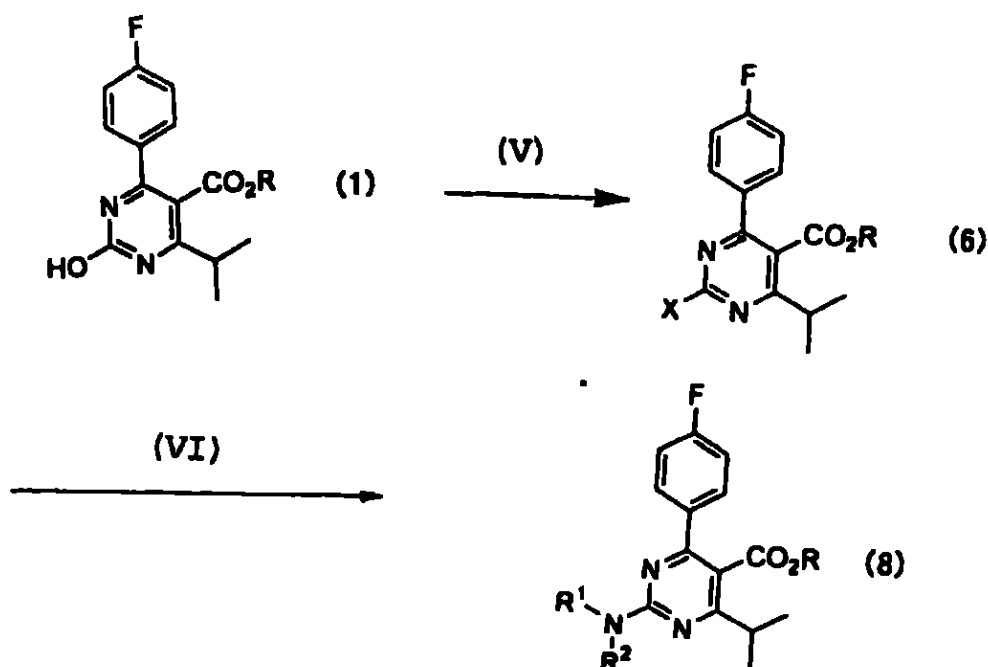
butilo y acetonitrilo. Muy preferidos son acetato de butilo y acetonitrilo. Los solventes pueden emplearse separadamente o en combinación.

El solvente puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.01 a 100 litros, más preferiblemente 0.5 a 5 litros, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina. La cantidad puede variar dependiendo de la homogeneidad y capacidad de dispersión de la mezcla de reacción.

La reacción puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de hidroxipirimidina y el halogenuro sulfonilo orgánico o anhídrido sulfónico en un solvente en la presencia de una base agitando bajo atmósfera de gas inerte, la base puede agregarse en porciones. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de, preferiblemente -30 a 250°C, más preferiblemente 0 a 150°C. No existen limitaciones específicas con respecto a la presión circundante.

El producto resultante de la reacción, es decir, el compuesto de 2- (N-metil-N-metanocarbonsulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3), puede aislarse y purificarse de acuerdo con los procedimientos convencionales tales como destilación, cristalización, recristalización, y cromatografía de columna.

El compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3) y otros compuestos de pirimidina de la fórmula (8) pueden prepararse de un compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula (1) mediante un compuesto de pirimidina 2-sustituida de la fórmula (6) en los siguientes pasos (V) y (VI):



En la fórmula (8), R tiene el mismo significado descrito anteriormente, y cada uno de R^1 y R^2 independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, o grupo arilsulfonilo.

Paso (V)

En el paso (V), un compuesto de hidroxipirimidina de la fórmula (1) se hace reaccionar con un agente halogenante tal como un agente colorante, un halogenuro sulfonilo orgánico de la fórmula (2);



en la cual R' tiene el mismo significado ya indicado y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico de la fórmula (2a):



en la cual R' tiene el mismo significado indicado anteriormente.

Ejemplos de los agentes halogenantes incluyen oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo. Los agentes halogenantes pueden emplearse separadamente o en combinación.

El agente halogenante puede emplearse en una cantidad de,

51


preferiblemente 0.1 a 50 mol, más preferiblemente 1 a 20 mol, muy preferiblemente 1.5 a 10 mol, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina.

Ejemplos de los halogenuros sulfonilo orgánicos y anhídridos sulfónicos son los que se describen más arriba en el texto.

El halogenuro sulfonilo orgánico o anhídrido sulfónico puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 20 mol, más preferiblemente 0.5 a 5 mol, muy preferiblemente 1 a 2 mol, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina.

La reacción puede realizarse en la presencia o ausencia de un solvente. No existen limitaciones específicas con respecto al solvente, en tanto que el solvente no altere la reacción. Ejemplos de los solventes incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno; hidrocarburos nitrados tales como nitrobenceno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno y 1,2-dicloro-etano; amidas tales como N,N-dimetilformamida; agua (no para un agente halogenante); nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres de ácido carboxílico tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona; y éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano. Se prefieren acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, acetonitrilo, clorobenceno, nitrobenceno, y N,N-dimetilformamida. Los solventes pueden emplearse separadamente o en combinación.

El solvente puede emplearse en la reacción utilizando el agente halogenante en una cantidad de, preferiblemente 0.01 a 10 litros, más preferiblemente 0.1 a 2 litros, por un mol del compuesto de hidroxipirimidina. La cantidad puede variar dependiendo de la homogeneidad y capacidad de dispersión de la mezcla de reacción.

El solvente puede emplearse en la reacción utilizando el cloruro de sulfonilo o anhídrido sulfónico en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 50 litros, más preferiblemente 0.5 a 2 litros, por un mol del compuesto de

2/52

hidroxipirimidina. La cantidad puede variar dependiendo de la homogeneidad y capacidad de dispersión de la mezcla de reacción.

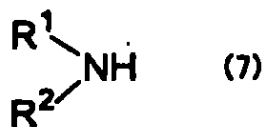
La reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de hidroxipirimidina y el agente halogenante en un solvente agitando bajo atmósfera de gas inerte. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de, preferiblemente 0 a 200°C, más preferiblemente 50 a 120°C. No existen limitaciones específicas con respecto a la presión circundante.

La reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de hidroxipirimidina y el halogenuro de sulfonilo o el anhídrido de sulfonilo en un solvente agitando bajo atmósfera de gas inerte. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de, preferiblemente -30 a 200°C, más preferiblemente 0 a 50°C. No existen limitaciones específicas con respecto a la presión circundante.

El producto resultante de la reacción, es decir, un compuesto de pirimidina 2-sustituída tal como un compuesto de cloropirimidina o un compuesto de sulfoniloxipirimidina, puede aislarse y purificarse de acuerdo con los procedimientos convencionales tales como destilación, cristalización, recristalización, y cromatografía de columna.

Paso (VI)

En el paso (VI), el compuesto de pirimidina 2-sustituída, tal como un compuesto de cloropirimidina o un compuesto de sulfonil oxipirimidina preparado en el paso (V) se hace reaccionar con un compuesto de amina que tiene la fórmula (7):



en donde cada uno de R^1 y R^2 son idénticos a los ya mencionados.

Ejemplos de los grupos de R^1 y R^2 incluyen un átomo de hidrógeno, grupos alquilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo; grupos alquilsulfonilo tales como metanosulfonilo; y grupos arilsulfonilo

53
43

tales como bencenosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

El compuesto de amina puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 30 mol, más preferiblemente 1 a 5 mol, por un mol del compuesto de pirimidina 2-sustituida.

La reacción se realiza preferiblemente en la presencia de una base. Ejemplos de las bases son los descritos más arriba en el texto.

La base puede emplearse preferiblemente en una cantidad de, preferiblemente 0.1 a 30 mol, más preferiblemente 1 a 5 mol, por un mol del compuesto de pirimidina 2-sustituida.

La reacción puede realizarse en la presencia o ausencia de un solvente. No existen limitaciones específicas con respecto al solvente, en tanto que el solvente no altere la reacción. Ejemplos de los solventes incluyen agua; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, y dietil cetona; éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo, y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolidinona. Se prefieren acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido. Se prefieren particularmente acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo. Los solventes pueden emplearse separadamente o en combinación.

El solvente puede emplearse en una cantidad de, preferiblemente 0.01 a 100 litros, más preferiblemente 0.5 a 5 litros, por un mol del compuesto de pirimidina 2-sustituida. La cantidad puede variar dependiendo de la homogeneidad y capacidad de dispersión de la mezcla de reacción.

La reacción puede ejecutarse haciendo reaccionar el compuesto de pirimidina 2-sustituida y el compuesto de amina en un solvente en la presencia de una base agitando bajo atmósfera de gas inerte. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de, preferiblemente -20 a 250°C, más preferiblemente 25 a 150°C. No existen limitaciones específicas con respecto a la presión circundante.

54

La reacción puede conducirse en dos fases líquidas separadas en la presencia de un catalizador de transferencia de fase.

Ejemplos de los catalizadores de transferencia de fase incluyen cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrapropilamonio, yoduro de tetrapropilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrahexilamonio, bromuro de tetraheptilamonio, bromuro de tetraoctilamonio, cloruro de bencildimetiltetradecilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrimetilamonio, yoduro de feniltrimetilamonio, y cloruro de hexadeciltrimetilamonio. Se prefieren cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, tetrabutilamonio yodado, cloruro de benciltrietilamonio, y cloruro de hexadeciltrimetilamonio. Muy preferidos son bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, y cloruro de hexadeciltrimetilamonio.

El catalizador de transferencia de fase puede emplearse en una cantidad de 0.01 a 0.5 mol, preferiblemente 0.05 a 0.2 mol, por un mol del compuesto de pirimidina 2-sustituida.

El producto resultante de la reacción, es decir, un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de la fórmula (3) u otros compuestos de aminopirimidina de fórmula (8), puede aislarse y purificarse de acuerdo con los procedimientos convencionales tales como destilación, cristalización, recristalización, o cromatografía de columna.

La presente invención se describe con más detalle por los siguientes ejemplos no limitantes.

[Ejemplo 1] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona

En un matraz de vidrio de 500 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 28.8 g

(0.2 mol.) de isobutirilacetato de metilo, 24.8 g (0.2 mol.) de 4-fluorobenzaldehído, 21.0 g (0.35 mol.) de urea, 200 mg (2 mmol.) de cloruro de cobre (I), 2 mL de ácido sulfúrico, y 200 mL de metanol. El contenido del matraz se calentó a 64-65°C durante 24 horas bajo reflujo con agitación, para llevar a cabo la reacción. Se precipitó un producto cristalino. El producto cristalino se recogió en un papel de filtro y se lavó con metanol para obtener 49.7 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxicarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue del 85% (basado en la cantidad de isobutirilacetato de metilo).

m.p.: 223-225°C

UV λ_{max} (CH₃CN, nm): 194.3, 278.6

IR (KBr, cm⁻¹): 3296, 3229, 3137, 2963, 1685, 1629, 1504, 1225, 1097.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.14 (6H, dd, J=6.8, 6.9Hz), 3.52 (3H, s), 4.0-4.2 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=3.4Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=3.2Hz), 8.91 (1H, s).

HRMS: 292.1247 (valor teórico (C₁₅H₁₇FN₂O₃ (M⁺)) 292.1223)

[Ejemplo 2] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxicarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona

Los procedimientos de Ejemplo 1 se repitieron con excepción de reemplazar 200 mg (2 mmol.) de cloruro de cobre (I) con 5.41 g (20 mmol.) hexahidrato de cloruro de hierro (III). Se obtuvieron 35.6 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxicarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona. El rendimiento fue del 61% (basado en la cantidad de etil isobutirilacetato).

[Ejemplo 3] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-

5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 50 mL de volumen equipado con un agitador y un termómetro se pusieron 11 mL (144 mmol.) de ácido nítrico (60-61%, sp.gr.: 1.38). Al ácido nítrico se agregaron lentamente a temperatura ambiente 4.00 g (13.7 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4,2 (1H)-dihidropirimidinona preparada en la misma manera que en Ejemplo 1, y la mezcla se sometió a reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó poniendo la mezcla en 140 mL de solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo entonces con acetato de etilo. La porción líquida orgánica se separó y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de tolueno. El producto cristalino se recogió en un filtro y se lavó con tolueno para obtener 3.64 g de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 92% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4,2(1H)-dihidropirimidinona).

m.p.: 193°C (descompuesto)

UV λ_{max} (CH₃CN, nm): 196.6, 243-2, 317.9

IR (KBr, cm⁻¹): 2991, 2887, 1717, 1653, 1589, 1433, 1280, 1223.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.23 (6H, d, J=6.8Hz), 3.0-3.2 (1H, m), 3.56 (3H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 12.25 (1H, brs).

HRMS: 290.1054 (valor teórico (C₁₅H₁₅FN₂O₃ (M⁺)) 290.1067)

[Ejemplo 4] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 50 mL de volumen equipado con un agitador y un termómetro se pusieron 2.92 g (10 mmol.) de 4-(4-

57

fluorofenil)-6 -isopropil- 5-metoxycarbonil-3,4-2 (1H)-dihidropirimidinona preparada en la misma manera que en Ejemplo 1 y 5 mL de ácido acético. A la mezcla se agregó lentamente 3.74 mL (50 mmol.) de ácido nítrico (60-61%, sp.gr.: 1.38). A la mezcla se agregó además 0.07 g (1 mmol.) de nitrito de sodio, y la reacción se llevó a cabo durante una hora a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó poniendo la mezcla en 50 mL de solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo entonces con acetato de etilo. La porción líquida orgánica se separó y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de tolueno. El producto cristalino se recogió en un filtro y se lavó con tolueno para obtener 2.61 g de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina como un producto cristalino incoloro. El rendimiento fue de 90% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2 (1H) -dihidropirimidinona).

[Ejemplo 5] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 200 mL de volumen equipado con un agitador y un termómetro se pusieron 54.0 g (735 mmol.) de ácido nítrico (60-61%, sp.gr.: 1.38). Al ácido nítrico se agregaron lentamente a temperatura ambiente 30.6 g (105 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2 (1H)-dihidropirimidinona preparada en la misma manera que en Ejemplo 1, y la mezcla se sometió a reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 162 mL de agua. La mezcla acuosa se neutralizó agregando 61 g de solución de hidróxido de sodio acuoso (48 % en peso) para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó para obtener 27.6 g de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina como un producto cristalino incoloro. El rendimiento fue de 91% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona).

P58

[Ejemplo 6] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 2 L de volumen equipado con un agitador y un termómetro se pusieron 323.3 g (3.09 mol.) de ácido nítrico (60-61%, sp.gr.: 1.38). El ácido nítrico concentrado se enfrió entonces a 10°C. Al ácido nítrico se agregaron 2.36 g (34.2 mmol.) de nitrito de sodio, y se agregaron además lentamente 100 g (342 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2 (1H)-dihidropirimidinona preparada en la misma manera que en Ejemplo 1. La mezcla se sometió a reacción durante 2 horas a una temperatura de 10-12°C. Una vez concluida la reacción, se vertieron 970 mL de agua en la mezcla de reacción. La mezcla acuosa se neutralizó entonces agregando 257 g de solución de hidróxido de sodio acuoso (48 % en peso) para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó para obtener 93.3 g de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina como un producto cristalino incoloro. El rendimiento fue de 94% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona).

[Ejemplo 7] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina

En un matraz de vidrio de 200 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 5.81 g (20 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 3.59 g (26 mmol.) de carbonato de potasio (disponible de Asahi Glass Works, Co., Ltd., Lote No. 1111632, distribución del tamaño de partícula: 75-250 µm: 14%, 75 µm paso: 86%), y 40 mL de acetato de butilo. A la mezcla se agregaron lentamente 4.19 g (22 mmol.) de cloruro de p-toluenosulfonilo bajo agitación, y la reacción se llevó a cabo a 40°C durante 4 horas. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción enfriada se

59
/6

agregaron 2.84 g (26 mmol.) de N-metilmetanosulfonamida y 4.15 g (30 mmol.) de carbonato de potasio (el mismo de arriba). La mezcla se calentó a 110-125°C durante 2 horas bajo reflujo para llevar a cabo una reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se agregaron 25 mL de agua y 20 mL de acetona, y se separó la porción líquida orgánica. La porción líquida orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción líquida orgánica seca se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de heptano, para obtener 6.58 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina como un producto cristalino amarillo pálido. El rendimiento fue de 86% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

[Ejemplo 8] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina

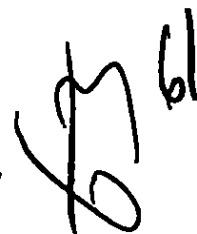
En un matraz de vidrio de 1000 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 50.0 g (172 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 20.8 g (189 mmol.) de t-pentóxido de sodio, y 344 mL de acetonitrilo, y la mezcla resultante se agitó a 0-10°C durante 30 minutos. A la mezcla se agregaron lentamente 36.1 g (189 mmol.) de cloruro de p-toluenosulfonilo, y la reacción se llevó a cabo durante 5 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0-10°C. A la mezcla de reacción enfriada se agregaron 28.2 g (258 mmol.) de N-metilmetanosulfonamida y 26.5 g (241 mmol.) de t-pentóxido de sodio. La mezcla se mantuvo a 0-10°C durante una hora y luego se calentó a 75-82°C durante 2 horas bajo reflujo, para llevar a cabo una reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se agregaron 344 mL de agua. La mezcla acuosa se enfrió a 0-10°C y se agitó durante una hora, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por

filtración y se secó, para obtener 45.3 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina con un producto cristalino amarillo pálido. El rendimiento fue de 68% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonil-pirimidina).

[Ejemplo 9] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina de isobutirilacetato de metilo, 4-fluorobenzaldehído y urea

1) En un recipiente de reacción recubierto internamente con vidrio de 200 L de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 24.4 kg (169 mol.) de isobutirilacetato de metilo, 20.0 kg (161 mol.) de 4-fluorobenzaldehído, 16.9 kg (282 mol.) de urea, 0.2 kg (2 mol.) de cloruro de cobre (I), 3.0 kg de ácido sulfúrico, y 80.4 kg de metanol. La mezcla se calentó a 64-66°C durante 20 horas bajo reflujo, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió en un papel de filtro y se lavó con metanol para obtener 43.4 kg de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona como un producto cristalino incoloro.

2) En un recipiente de reacción recubierto internamente con vidrio de 200 L de volumen equipado con un agitador y un termómetro se pusieron 62.5 kg (615.6 mol.) de ácido nítrico diluído y 0.5 kg (6.8 mol.) de nitrito de sodio. A la mezcla se agregaron lentamente bajo enfriamiento 20.0 kg (68.4 mmol.) de la 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-3,4-2(1H)-dihidropirimidinona preparada como se indicó más arriba. La mezcla resultante se sometió a reacción a una temperatura baja de (10°C). Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución de metanol acuoso de hidróxido de sodio. Seguidamente, se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso a la mezcla. La mezcla resultante se puso bajo presión reducida



para destilar metanol. Al residuo se agregaron 96.5 kg de acetona y 96.5 kg de agua. El residuo acuoso se neutralizó entonces mediante la adición de ácido acético para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió en un papel de filtro y se lavó con una mezcla de acetona/agua, para producir 17.9 kg de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina.

3) En un recipiente de reacción recubierto internamente con vidrio de 200 L de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 17.9 kg (62.0 mol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina preparada como se indicó antes, 107.7 kg de acetato de butilo, 11.1 kg (80.3 mol.) de carbonato de potasio (disponible de Asahi Glass Works, Co., Ltd., Lote No. 1111632, distribución de tamaño de partícula: 75-250 μm : 14%, 75 μm paso: 86%), y 12.9 kg (67.7 mol.) de cloruro de p-toluenosulfonilo. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, para llevar a cabo la reacción. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se agregaron 8.8 kg (80.6 mol.) de N-metilmetanosulfonamida y 12.9 kg (93.3 mol.) de carbonato de potasio, y la mezcla resultante se calentó a 122-125°C durante 3 horas, para ejecutar la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se agregaron acetona y agua, y se separó la porción líquida orgánica. La porción líquida orgánica se lavó entonces sucesivamente con solución de hidróxido de sodio acuoso (3 % en peso) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La porción líquida orgánica lavada se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron alcohol isopropílico y agua, lo que tuvo como resultado la precipitación de un producto cristalino. El producto cristalino se filtró en un papel de filtro y se lavó con alcohol isopropílico. El producto cristalino lavado y 85.7 kg de acetona se pusieron en un recipiente de reacción recubierto internamente con vidrio de 200 L de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo. La mezcla se agitó a 50-55°C, para disolver el producto cristalino en acetona. El insoluble se retiró con un filtro de línea. Seguidamente se

agregaron 58.3 kg de agua a la solución, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió en un papel de filtro y se lavó con una mezcla de acetona/agua para producir 19.5 kg de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina.

[Ejemplo 10] Preparación de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 25 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 1.00 g (3.43 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina y 3.4 mL (3.7 mmol.) de oxicloruro de fósforo. La mezcla se calentó a 100-106°C durante 1.5 horas bajo reflujo, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla de hielo/agua. La mezcla acuosa resultante se neutralizó con una solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado. La mezcla acuosa neutralizada se extrajo con acetato de etilo. La porción de acetato de etilo se separó, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción seca del acetato de etilo se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener 1.03 g de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxi-carbonilpirimidina como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 97% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

m.p.: 99-101°C

UV λ_{max} (CH₃CN, nm): 194.7, 276.5

IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 1728, 1542, 1508, 1227, 1086,

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.33 (6H, d, J=6.8Hz), 3.1-3.2 (1H, m), 3.76 (3H, s), 7.15 (2H, t, J=8.5Hz), 7.6-7.7 (2H, m).

HRMS: 308.0695 (valor teórico (C₁₅H₁₄ClFN₂O₂ (M⁺)) 308.0728)

63

[Ejemplo 11] Preparación de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 25 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 1.00 g (3.43 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 0.5 mL (3.9 mmol.) cloruro de tionilo, 3.44 mL de tolueno, y 0.11 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla de hielo/agua. La mezcla acuosa resultante se neutralizó con una solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado. La mezcla acuosa neutralizada se extrajo con acetato de etilo. Se separó la porción de acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción de acetato de etilo seca se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener 0.80 g de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina como un producto cristalino incoloro. El rendimiento fue de 76% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

[Ejemplo 12] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina

En un matraz de vidrio de 25 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 646 mg (5 mmol.) de N-metilmetanosulfonamida, 551 mg (5 mmol.) de t-pentóxido de sodio, 10 mL de acetonitrilo, y 309 mg (1 mmol.) de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina. La mezcla se calentó a 81-82°C durante 3 horas bajo reflujo, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se agregaron 10 mL de agua, y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción de acetato de etilo se

p 64

separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción de acetato de etilo seco se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna: Wako Gel C-200, eluyente: hexano/acetato de etilo (2:1, relación de volumen)). Se obtuvieron 339 mg de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina. El rendimiento fue de 89% (basado en la cantidad de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil pirimidina).

[Ejemplo 13] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-metanosulfoniloxipirimidina

En un matraz de vidrio de 100 mL de volumen se pusieron 10.0 g (34.4 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 5.22 g (58.5 mmol.) de trietilamina, y 34 mL de acetonitrilo. La mezcla en el matraz se enfrió a 0.5°C en un baño helado. A la mezcla enfriada se agregaron lentamente 5.12 g (44.7 mmol.) de cloruro de metanosulfonilo, y la mezcla resultante se sometió a reacción a 20-25°C durante 2 horas. Una vez concluida la reacción, se agregaron a la mezcla de reacción 60 mL de agua. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con tolueno, y se separó la porción de tolueno. La porción de tolueno se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla seca se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de metanol, para producir 11.3 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-metano-sulfoniloxipirimidina como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 89% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

m.p.: 110-111°C

UV λ_{max} (CH₃CN, nm): 193.7, 276.8

IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 1724, 1562, 1391, 1250, 1175, 1079, 971.

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.33 (6H, d, J=6.6Hz), 3.20 (1H, m),

3.60 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, s), 7.6-7.8 (2H, m).

HRMS: 368.0842 (valor teórico ($C_{15}H_{17}FN_2O_5S$ (M^+)) 368.0892)

[Ejemplo 14] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-toluenosulfoniloxi) pirimidina

En un matraz de vidrio de 200 mL de volumen se pusieron 27.6 g (95.1 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 12.5 g (123 mmol.) de trietilamina, y 95 mL de acetonitrilo. La mezcla del matraz se enfrió a 0-5°C en un baño helado. A la mezcla helada se agregaron lentamente 20.0 g (105 mmol.) de cloruro de p-toluenosulfonilo, y la mezcla resultante se sometió a reacción a 20-25°C durante una hora. Una vez concluida la reacción, se agregaron a la mezcla de reacción 95 mL de agua. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con tolueno, y se separó la porción de tolueno. La porción de tolueno se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla seca se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de metanol, para producir 35.9 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-toluenosulfoniloxi)pirimidina como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 85% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

m.p.: 94-96°C

UV λ_{max} (CH_3CN , nm): 194.9, 275.2

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 1734, 1539, 1389, 1352, 1247, 1090, 980.

^1H -NMR ($CDCl_3$, δ (ppm)): 1.23 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.45 (3H, s), 3.0-3.2 (1H, m), 3.74 $J=8.5$ Hz).

^1HRMS : 444.1155 (valor teórico ($C_{32}H_{21}FN_2O_5S$ (M^+)) 444.1194)

[Ejemplo 15] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-bencenosulfoniloxipirimidina

Los procedimientos de Ejemplo 13 se repitieron con excepción de

766

reemplazar el cloruro de p-toluenosulfonilo con 18.5 g (105 mmol.) de cloruro de bencenosulfonilo.

Se obtuvieron 39.3 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-bencenosulfoniloxi-pirimidina como un producto cristalino amarillo pálido que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 96% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.21 (6H, d, J=6.4Hz), 3.0-3.1 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 8.1-8.2 (2H, m).

[Ejemplo 16] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(2,4,6-trimetilbencenosulfoniloxi)pirimidina

Los procedimientos de Ejemplo 13 se repitieron con excepción de reemplazar el cloruro de p-toluenosulfonilo con 23.0 g (105 mmol.) de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo.

Se obtuvieron 37.7 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(2,4,6-trimetilbenceno-sulfoniloxi)pirimidina como un producto cristalino amarillo pálido que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 84% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.17 (6H, d, J=6.8Hz), 2.34 (3H, s), 2.67 (6H, s), 3.0-3.1 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.00 (2H, s), 7.0-7.2 (2H, in), 7.4-7.5 (2H, m).

[Ejemplo 17] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi)pirimidina

Los procedimientos de Ejemplo 13 se repitieron con excepción de reemplazar el cloruro de p-toluenosulfonilo con 31.8 g (105 mmol.) de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo.

5/67

Se obtuvieron 47.1 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi)pirimidina como un producto cristalino amarillo pálido que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 89% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.12 (6H, d, J=6.6Hz), 1.19 (12H, d, J=6.8Hz), 1.27 (6H, d, J=7.1Hz), 2.8-2.95, (1H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.1-4.3 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.20 (2H, s), 7.4-7.5 (2H, m).

[Ejemplo 18] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-metoxibencenosulfoniloxi)-pirimidina

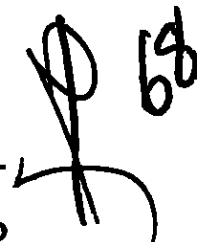
Los procedimientos de Ejemplo 13 se repitieron con excepción de reemplazar el cloruro de p-toluenosulfonilo con 21.7 g (105 mmol.) de cloruro de p-metoxibencenosulfonilo.

Se obtuvieron 39.9 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-metoxibencenosulfoniloxi)pirimidina como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 91% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.25 (6H, d, J=6.8Hz), 3.0-3.2 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.99 (2H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.0-7.2 (2H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 8.07 (2H, dd, J=2.2, 9.0Hz).

[Ejemplo 19] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-clorobencenosulfoniloxi)-pirimidina

Los procedimientos de Ejemplo 13 se repitieron con la excepción de reemplazar cloruro de p-toluenosulfonilo con 22.2 g (105 mmol.) de cloruro de p-clorobencenosulfonilo.



Se obtuvieron 39.9 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-clorobencenosulfoniloxi)pirimidina como un producto cristalino incoloro que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 89% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi 6 isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.23 (6H, d, J=6.6Hz), 3.0-3.2 (1H, m), 3.74 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 8.0-8.1 (2H, m).

[Ejemplo 20] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(2-nitrobencenosulfoniloxi)pirimidina

Los procedimientos de Ejemplo 13 se repitieron con excepción de reemplazar cloruro de p-toluenosulfonilo con 23.3 g (105 mmol.) de cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo.

Se obtuvieron 28.0 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(2-nitrobencenosulfoniloxi)pirimidina como un producto cristalino opaco que tiene las características mencionadas a continuación. El rendimiento fue de 62% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.17 (6H, d, J=6.8Hz), 3.0-3.2 (1H, m), 3.75 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-8.0 (3H, m) . 8.33 (1H, dd, J=1.7, 8.1Hz) .

[Ejemplo 21] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina

En un matraz de vidrio de 25 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 196 mg (1.8 mmol.) de N-metilmetanosulfonamida, 198 mg (1.8 mmol.) de t-pentóxido de sodio, 7.5 mL de acetonitrilo, y 667 mg (1.5 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-toluenosulfoniloxi)pirimidina. La mezcla se calentó a 81-82°C durante 1.5

horas bajo reflujo, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se agregaron 10 mL de agua, y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción de acetato de etilo se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción de acetato de etilo seco se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna: Wako Gel C-200, eluyente: hexano/acetato de etilo (2:1, relación de volumen)). Se obtuvieron 428 mg de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)-pirimidina. El rendimiento fue de 75% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-toluenosulfonilo)pirimidina).

[Ejemplo 22] Preparación de (2-amino-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina

En un matraz de vidrio de 25 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y una boca de entrada de gas se pusieron bajo enfriamiento con hielo 1.00 g (2.71 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-metanosulfoniloxipirimidina y 8.1 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo atmósfera de amoníaco gaseoso, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, se agregaron 10 mL de agua a la mezcla de reacción. La mezcla acuosa se sometió entonces a extracción con tolueno. La porción de tolueno se separó, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción de tolueno seco se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna: Wako Gel C-200, eluyente: hexano/acetato de etilo (2:1, relación de volumen)). Se obtuvieron 0.63 g de 2-amino-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina. El rendimiento fue de 80% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-metanosulfoniloxipirimidina).

270

[Ejemplo 23] Preparación de (4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-N-metilaminopirimidina

En un matraz de vidrio de 50 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo se pusieron 6.00 g (16.3 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-metanosulfoniloxi pirimidina. Lentamente se introdujeron por goteo en el matraz bajo enfriamiento helado 5.06 g (65.2 mmol) de 40 % en peso de solución de metilamina acuosa. La mezcla resultante se agitó durante una hora a la misma temperatura para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, se agregaron 16 mL de agua a la mezcla de reacción. La mezcla acuosa se sometió entonces a extracción con tolueno. La porción de tolueno se separó, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La porción de tolueno seco se filtró y concentró bajo presión reducida para producir 4.81 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-N-metilaminopirimidina. El rendimiento fue de 97% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-metanosulfoniloxipirimidina).

[Ejemplo 24] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-trifluorometanosulfoniloxi-pirimidina

En un matraz de vidrio de 300 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 8.7 g (30.0 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 3.0 g (30.0 mmol.) de trietilamina, y 150 mL de tolueno. La mezcla en el matraz se congeló a 0°C en un baño helado. A la mezcla congelada se agregaron lentamente 8.46 g (30.0 mmol.) de anhídrido trifluorometanosulfónico, y la mezcla resultante se sometió a reacción durante 3 horas a la misma temperatura. Una vez concluida la reacción, se agregaron a la mezcla de reacción 90 mL de agua. De la mezcla de reacción acuosa se separó una porción líquida. La porción

líquida orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna: Wako Gel C-200, eluyente: hexano/ acetato de etilo (8:2, relación de volumen)). Se obtuvieron 8.46 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-trifluorometanosulfoniloxipirimidina que tiene las características mencionadas a continuación como un aceite incoloro. El rendimiento fue de 74% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6- isopropil - 5-metoxycarbonilpirimidina).

IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 2978, 1737, 1570, 1429, 1222, 1136, 973, 851

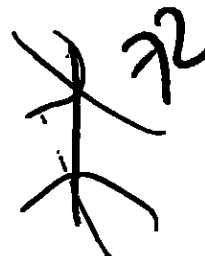
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 1.33 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.1-3.2(1H, m),

3.80 (3H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

HRMS: 422.0585 (valor teórico ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+)) 422.0560)

[Ejemplo 25] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-trifluorometanosulfoniloxi-pirimidina

En un matraz de vidrio de 300 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 2-9 g (10.0 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina, 1.7 g (16.8 mmol.) de trietilamina, y 50 mL de tolueno. La mezcla en el matraz se congeló a 0°C en un baño helado. A la mezcla helada se agregaron lentamente 2.4 g (14.1 mmol.) de cloruro de trifluorometanosulfonilo, y la mezcla resultante se sometió a reacción durante 3 horas a la misma temperatura. Una vez concluida la reacción, se agregaron a la mezcla de reacción 30 mL de agua. De la mezcla de reacción acuosa, se separó una porción líquida orgánica. La porción líquida orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna: Wako Gel C-200, eluyente: hexano/acetato de etilo (8:2, relación de volumen)). Se obtuvieron 2.8 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-trifluorometanosulfoniloxipirimidina que tiene las características mencionadas a continuación como un aceite incoloro. El rendimiento fue



de 66% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxycarbonilpirimidina).

[Ejemplo 26] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2- (N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina

En un matraz de vidrio de 50 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 3.0 g (7 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxi-carbonil-2-trifluorometanosulfoniloxipirimidina, 1.45 g (10.5 mmol.) de carbonato de potasio (disponible de Wako Junyaku Co., Ltd., grado especial), y 14 mL de acetato de butilo. La mezcla se calentó a 122-125°C durante 3 horas bajo reflujo, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron 10 mL de agua y 7 mL de acetona, y la porción líquida orgánica se separó. La porción líquida orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna: Wako Gel C-200, eluyente: hexano/acetato de etilo (5:1, relación de volumen)). Se obtuvieron 2.1 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina como un producto cristalino blanco. El rendimiento fue de 78% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-trifluorometanosulfoniloxipirimidina).

[Ejemplo 27] Preparación de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2- (N-metil-N-metanosulfonil -amino)pirimidina

En un matraz de vidrio de 50 mL de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se pusieron 1.3 g (2.5 mmol.) de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(p-toluenosulfoniloxi)pirimidina, 0.55 g (5.0 mmol.) de N-metilmetanosulfonamida, 0.69 g (5.0 mmol.) de carbonato de potasio (disponible de Wako Junyaku Co., Ltd., grado especial), 0.32 g (1.0 mmol.)

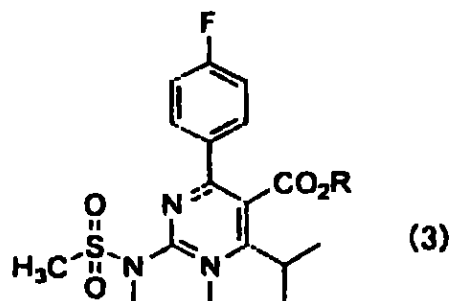
de bromuro de tetrabutilamonio, 20 mL de tolueno y 5 mL de agua. La mezcla se calentó a 85°C durante 28 horas bajo reflujo, para llevar a cabo la reacción. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron 10 mL de agua y 7 mL de acetona, y la porción líquida orgánica se separó. La porción líquida orgánica se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento. Se confirmó que se produjo 0.6 g de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina. El rendimiento fue de 63% (basado en la cantidad de 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-metoxycarbonil-2 (p-toluenosulfonilo)pirimidina).

[Utilidad Industrial]

El compuesto de pirimidina, particularmente, el compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina, preparado por la invención posee valor como un compuesto intermedio para la producción de un agente reductor de colesterol (agente HMG-CoA reductasa). El compuesto de fórmula (3) puede convertirse en un inhibidor de HMG-CoA reductasa por los procesos divulgados en la Publicación de Solicitud de Patente Europea No. 0521471, Bioorg. Med. Chem., 5, 437 (1997) y Solicitud de Patente Internacional No. WO 00/49014. Las divulgaciones de estas referencias se incorporan aquí por referencia para demostrar cómo un compuesto de fórmula (3) o fórmula (8) puede convertirse en un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en particular, rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como rosuvastatina cálcica.

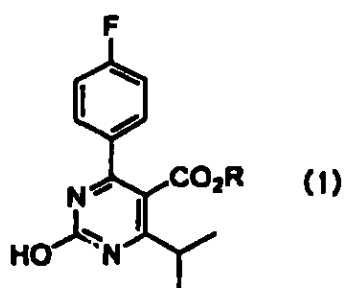
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3):



en la cual R es un grupo hidrocarbilo,
que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en la cual R es idéntico al de más arriba,
con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2)



en la cual R' es un grupo hidrocarbilo y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):

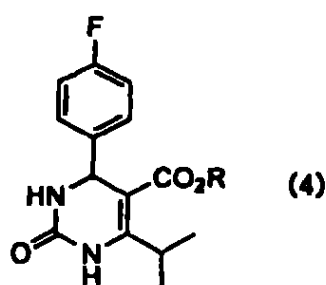


en la cual R' significa lo mismo que antes, y

se hace reaccionar el producto de reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde los dos de la reacción del compuesto de hidroxipirimidina con el halogenuro sulfonilo orgánico o el anhídrido sulfónico orgánico y la reacción del producto de reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida se realizan en la presencia de una base.

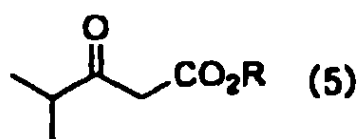
3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de hidroxipirimidina se prepara oxidando un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):



en donde R es idéntico al definido en la reivindicación 1.

4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se oxida usando ácido nítrico.

5. El proceso de la reivindicación 3, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se prepara haciendo reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



en la cual R es idéntico al definido en la reivindicación 1, con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

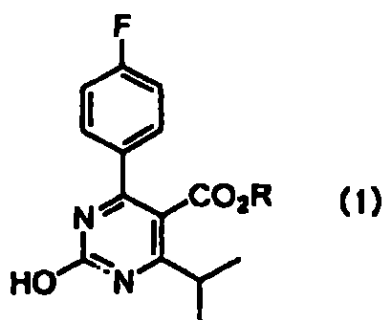
6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el compuesto

protónico es un ácido protónico.

7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el ácido protónico es ácido sulfúrico.

8. El proceso de la reivindicación 5, en donde la sal de metal es cloruro de cobre (I).

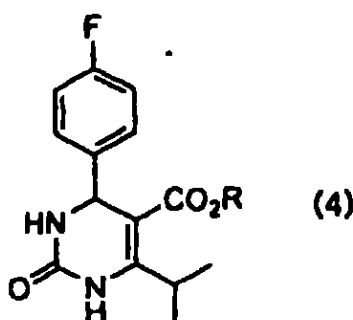
9. Un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1)



en la cual R es un grupo hidrocarbilo.

10. El compuesto de hidroxipirimidina de la reivindicación 9, en donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo aril-alquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

11. Un método para preparar el compuesto de hidroxipirimidina de la reivindicación 9, que comprende oxidar un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):

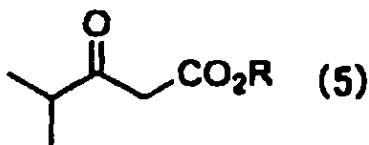


Handwritten signature and date 7/7

en donde R es un grupo hidrocarbilo.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se oxida usando ácido nítrico.

13. El método de la reivindicación 11, en donde el compuesto de dihidropirimidinona se prepara haciendo reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



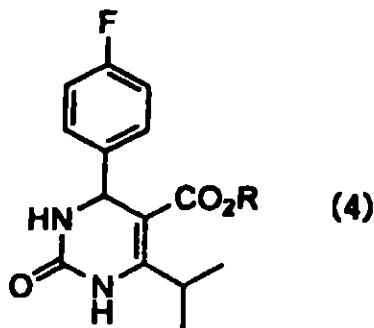
en la cual R es idéntico al definido en la reivindicación 11, con 4 -fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el compuesto protónico es un ácido protónico.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el ácido protónico es ácido sulfúrico.

16. El método de la reivindicación 13, en donde la sal de metal es cloruro de cobre (I).

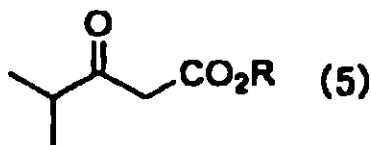
17. Un compuesto de dihidropirimidinona que tiene la fórmula (4):



en donde R es un grupo hidrocarbilo.

18. El compuesto de hidroxipirimidinona de la reivindicación 17, en donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo aril-alquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

19. Un método para preparar el compuesto de dihidropirimidinona de la reivindicación 17, que comprende hacer reaccionar un éster de isobutirilacetato que tiene la fórmula (5):



en la cual R es idéntico a como se definió en la reivindicación 17,
con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico
y una sal de metal.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el compuesto protónico es un ácido protónico.

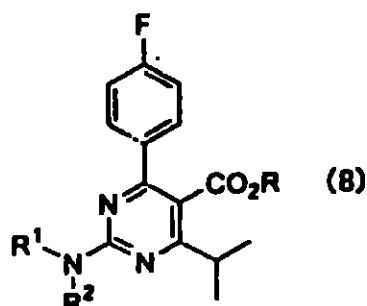
21. El método de la reivindicación 19, en donde el ácido protónico es ácido sulfúrico.

22. El método de la reivindicación 19, en donde la sal de metal es

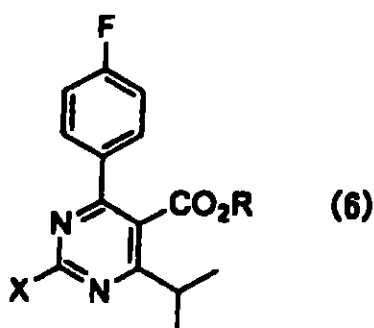
79
27

cloruro de cobre (I).

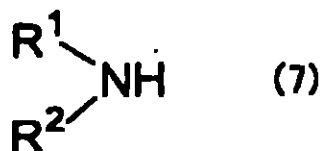
23. Un método para preparar un compuesto de aminopirimidina que tiene la fórmula (8):



en donde R es un grupo hidrocarbilo, y cada uno de R¹ y R² independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de pirimidina 2-sustituida que tiene la fórmula (6):



en donde R es idéntico al de más arriba, y X es un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico,
con un compuesto de amina que tiene la fórmula (7):



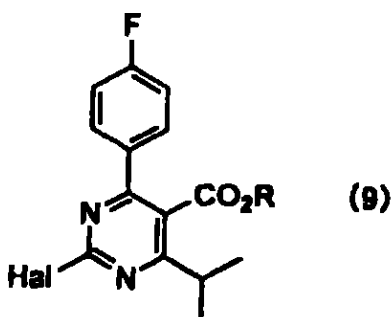
en donde cada uno de R¹ y R² es idéntico al de más arriba.

24. El método de la reivindicación 23, en donde R¹ es metilo y R² es metanosulfonilo.

J 40

25. El método de la reivindicación 23, en donde la reacción del compuesto de pirimidina 2-sustituida con el compuesto de amina se realiza en la presencia de a base.

26. Un compuesto de halógenopirimidina que tiene la fórmula (9):



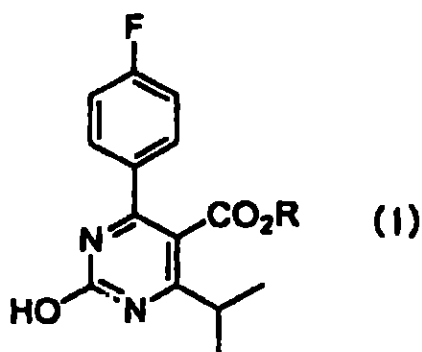
en donde R es un grupo hidrocarbilo, y Hal es un átomo de halógeno.

27. El compuesto de halógenopirimidina de la reivindicación 26, en donde R es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilalquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

28. El compuesto de halógenopirimidina de la reivindicación 26, en donde Hal es un átomo de cloro.

29. Un método para preparar el compuesto de halógenopirimidina de la reivindicación 26, que comprende hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):

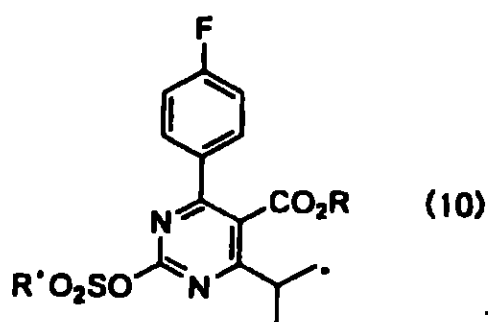
81



en donde R es un grupo hidrocarbilo,
con un agente halogenante.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el agente halogenante es oxiclорuro de fósforo o cloruro de tionilo.

31. Un compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica que tiene la fórmula (10):

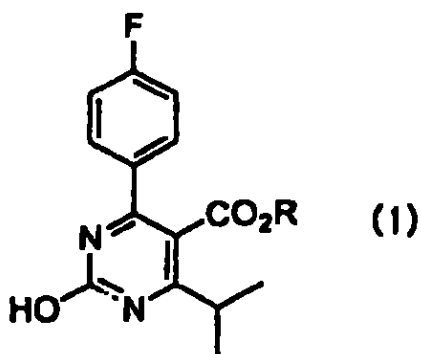


en donde cada uno de R y R' independientemente es un grupo hidrocarbilo.

32. El compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica de la reivindicación 31, en donde cada uno de R y R' independientemente es un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilalquilo que tiene una fracción alquilo de 1-3 átomos de carbono, o un grupo arilo.

33. Un método para preparar el compuesto de sulfoniloxipirimidina orgánica de la reivindicación 31, que comprende

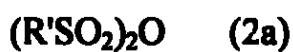
hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en donde R es un grupo hidrocarbilo,
con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2):

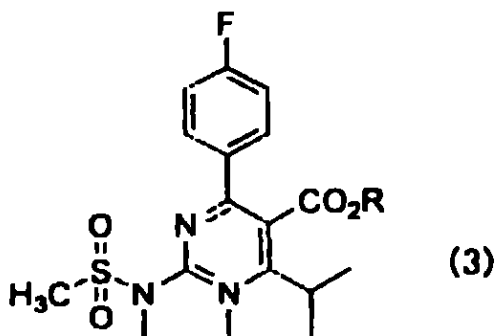


en donde R' es un grupo hidrocarbilo, y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):



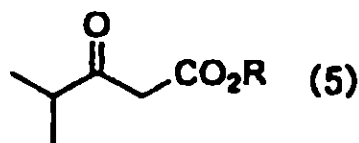
en la cual R' tiene el mismo significado indicado anteriormente.

34. Un proceso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3)



en la cual R es un grupo hidrocarbilo,
que comprende los pasos de:

(I) hacer reaccionar un éster de isobutirilacetato de la siguiente fórmula (5):



en donde R es un grupo hidrocarbilo.

con 4-fluorobenzaldehído y urea en la presencia de un compuesto protónico y una sal de metal;

(II) oxidar el producto de reacción del paso (I) ;

(III) hacer reaccionar el producto de oxidación del paso (II) con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2):



en la cual R' es un grupo hidrocarbilo, y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):



en la cual R' tiene el mismo significado indicado anteriormente; y

(IV) hacer reaccionar el producto de reacción del paso (III) con N-metil-N-metanosulfonamida.

35. El proceso de la reivindicación 1, en donde R' es un grupo arilo sustituido o no sustituido.

36. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, seguido por conversión del compuesto de fórmula (3) en rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

37. El proceso como se reivindica en la reivindicación 34, seguido

por conversión del compuesto de fórmula (3) en rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

38. El método como se reivindica en la reivindicación 23, seguido por conversión del compuesto de fórmula (8) en un inhibidor de HMG CoA reductasa.

85

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YY7843	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP 02/ 07129	International filing date (day/month/year) 12.07.02	Priority date (day/month/year) 13.07.01
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int.Cl ⁷ C07D239/42, 239/22, 239/34		
Applicant UBE INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06.02.03	Date of completion of this report 03.03.03	
Name and mailing address of the IPEA/JP Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer SHINICHI NAITO	4P 8615
Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492		

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 02/ 07129

86

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
Nos. _____, as originally filed
Nos. _____, as amended (together with any statement) under Article 19
Nos. _____, filed with the demand
Nos. _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
sheets/fig _____, as originally filed
sheets/fig _____, filed with the demand
sheets/fig _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP02/07129

87

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	<u>1-38</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-38</u>	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-38</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Document 1) JP 5-178841 A

2) Journal of Organic Chemistry (2000), 65(12), 3864-3868

The subject matter of Claims 1-38 is novel and considered to involve an inventive step over the documents cited in the international search report.

None of the prior art documents cited in the international search report describes the intermediate compounds used in the present invention for rosuvastatin, and it was not obvious for the person skilled in the art to employ those compounds.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

48
P

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado YY7843	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/JP02/07129	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 12.07.02	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 13.07.01
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC Int. Cl ⁷ C07D239/42, 239/22, 239/34		
Solicitante UBE INDUSTRIES, LTD.		

1.	Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2.	Este INFORME comprende un total de <u>3</u> hojas, inclusive esta portada ☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones bajo el PCT). Estos anexos comprenden en total de _____ hojas.
3.	Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: I ☒ Base del Informe II ☐ Prioridad III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial IV ☐ Falta de unidad de la invención V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación VI ☐ Ciertos documentos enumerados VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 06.02.03	Fecha de la conclusión de este informe 03.03.03
Nombre y dirección postal de la Oficina de Búsqueda Internacional (ISA) Oficina Japonesa de Patentes 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokio 100-8915, Japón	Funcionario autorizado SHINICHI NAITO Teléfono No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/JP02/07129

89
/

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____ como se radicarón originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ las reivindicaciones:
Páginas _____, como se radicarón originalmente
páginas _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ los dibujos:
páginas _____, como se radicarón originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ la parte del listado de secuencias de la descripción:
páginas _____, como se radicarón originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____

**2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.
Estos elementos estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma siguiente _____ que es:**

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. ☐ Las modificaciones han acausado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas _____
- ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ de los dibujos, hojas/fig _____

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención tal como se radicó según se indica a continuación en el Cuadro Suplementario (regla 70.2 (c)).**

** Hojas intercambiables, que se presentaron a la Oficina de Radicación con base en una solicitud según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentadas inicialmente" y no se le adjuntan porque no contienen ningún tipo de modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).*

*** Toda hoja intercambiable que incluye modificaciones de esta índole debe indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.*

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/JP02/07129

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-38	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones 1-38	SI
	Reivindicaciones	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones 1-38	SI
	Reivindicaciones	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

Documento 1) JP 5-178841 A

2) Diario de Química Orgánica (2000), 65(12), 3864-3868

El objeto de las Reivindicaciones 1-38 es novedoso y se considera que implica una actividad inventiva sobre los documentos citados en el informe de búsqueda internacional.

Ninguno de los documentos del arte previo citados en el informe de búsqueda internacional describe los compuestos intermedios usados en la presente invención para rosuvastatina, y no era obvio para la persona experta en el arte emplear esos compuestos.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.07.2002 03:15:28 PM

91 (1)
YY7843

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	YY7843
I	Title of invention	PREPARATION OF AMINOPYRIMIDINE COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	UBE INDUSTRIES, LTD.
II-5	Address:	1978-96 O-Aza Kogushi Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
II-8	Telephone No.	0836-31-1111
II-9	Facsimile No.	0836-21-2252
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MATSUSHITA, Akio
III-1-5	Address:	c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd. 1978-5, O-Aza Kogushi Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.07.2002 03:15:28 PM

YY7843

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ODA, Mizuho
III-2-5	Address:	c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd 1978-5, O-Aza Kogushi Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KANACHI, Yasuhiro
III-3-5	Address:	c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd. 1978-5, O-Aza Kogushi Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	CHIKA, Jun-ichi
III-4-5	Address:	c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd. 1978-5, O-Aza Kogushi Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 Japan
III-4-6	State of nationality	JP
III-4-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	YANAGAWA, Yasuo
IV-1-2	Address:	Mitsuya-Yotsuya Building 8th Floor 2-14, Yotsuya Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004 Japan
IV-1-3	Telephone No.	03-3358-1798
IV-1-4	Facsimile No.	03-3358-0848
IV-1-5	e-mail	aas08220@odn.ne.jp

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.07.2002 03:15:28 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	13 July 2001 (13.07.2001)
VI-1-2	Number	2001-213417
VI-1-3	Country	JP

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.07.2002 03:15:28 PM

94
 178/3

VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	13 July 2001 (13.07.2001)	
VI-2-2	Number	2001-213418	
VI-2-3	Country	JP	
VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	09 October 2001 (09.10.2001)	
VI-3-2	Number	2001-310900	
VI-3-3	Country	JP	
VI-4	Priority claim of earlier national application		
VI-4-1	Filing date	27 November 2001 (27.11.2001)	
VI-4-2	Number	2001-360339	
VI-4-3	Country	JP	
VI-5	Priority claim of earlier national application		
VI-5-1	Filing date	16 January 2002 (16.01.2002)	
VI-5-2	Number	2002-7015	
VI-5-3	Country	JP	
VI-6	Priority claim of earlier national application		
VI-6-1	Filing date	19 February 2002 (19.02.2002)	
VI-6-2	Number	2002-42076	
VI-6-3	Country	JP	
VI-7	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3, VI-4, VI-5, VI-6	
VI-1	International Searching Authority Chosen	Japan Patent Office (JPO) (ISA/JP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

5/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.07.2002 03:15:28 PM

YY78/3..

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	41	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	57	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Revenue stamps of transmittal fee and search fee for re	-
IX-18	Other (specified):	Submission of certificate of payment for international fe	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	YANAGAWA, Yasuo	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported International application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported International application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07129

96

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D239/42, 239/22, 239/34 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D239/42, 239/22, 239/34 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN) , REGISTRY (STN) , NPIDS (STN)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	JP 5-178841 A (Shionogi and Co., LTD) 1993.07.20 WHOLE DOCUMENT & EP 521471 A	1-38												
A	Ma, Yun; Qian, Changtao; Wang, Limin; Yang, Min, Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones under Solvent-Free Conditions, Journal of Organic Chemistry (2000), 65(12), 3864-3868	19-22												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.														
<table border="0"><tr><td>* Special categories of cited documents:</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"g" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"g" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"g" document member of the same patent family													
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 19.08.02		Date of mailing of the international search report 03.09.02												
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer SHINICHI NAITO Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492												

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

YANAGAWA, Yasuo
Mitsuya-Yotsuya Building 8th Floor
2-14, Yotsuya
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004
JAPON

03.2.13

Date of mailing(day/month/year) 23 January 2003 (23.01.03)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference YY7843			
International application No. PCT/JP02/007129	International filing date(day/month/year) 12 July 2002 (12.07.02)	Priority date(day/month/year) 13 July 2001 (13.07.01)	
Applicant UBE INDUSTRIES, LTD., et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 23 January 2003 (23.01.03) under No. WO 03/006439.

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

NOTIFICATION OF CHANGE OF PERSON

To : Commissioner of the Patent Office

1. Identification of the International Application

PCT/JP02/07129

2. Applicant

Name ASTRAZENECA UK LIMITED
Address 15 Stanhope Gate, London,
 W1K 1LN, England
Country of nationality England
Country of residence England

3. New Person

Relationship to the International Application :

Applicant for all designated states except US

Name ASTRAZENECA UK LIMITED
Address 15 Stanhope Gate, London,
 W1K 1LN, England
Country of nationality England
Country of residence England

Relationship to the International Application :

Applicant for US only and Inventor for all designated states

Name MATSUSHITA, Akio
Address c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd.,
 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi,
 Yamaguchi, 755-8633 Japan
Country of nationality Japan
Country of residence Japan

Name ODA, Mizuho
Address c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd.,
 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi,
 Yamaguchi, 755-8633 Japan



Country of nationality Japan
Country of residence Japan

Name KAWACHI, Yasuhiro
Address c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd.,
1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi,
Yamaguchi, 755-8633 Japan
Country of nationality Japan
Country of residence Japan

Name CHIKA, Jun-ichi
Address c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd.,
1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi,
Yamaguchi, 755-8633 Japan
Country of nationality Japan
Country of residence Japan

4. Agent

Name (7 4 6 7) YANAGAWA, Yasuo
Address Mitsuya-Yotsuya Bldg., 8F., 2-14, Yotsuya,
Shinjuku-ku, Tokyo, 160-0004 Japan



5. List of Attached Document

(1) Certificate of power of attorney 1 copy

PATENT COOPERATION TREATY

100

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)**

To:

YANAGAWA, Yasuo
Mitsuya-Yotsuya Building 8th Floor
2-14, Yotsuya
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004
Japan

Date of mailing (day/month/year) 08 January 2004 (08.01.2004)									
Applicant's or agent's file reference YY7843	IMPORTANT NOTIFICATION								
International application No. PCT/JP2002/007128	International filing date (day/month/year) 12 July 2002 (12.07.2002)								
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative									
Name and Address UBE INDUSTRIES, LTD. 1978-98, O-Aza Kogushi Ube-shi, Yamaguchi 755-8633 Japan	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">State of Nationality JP</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">State of Residence JP</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Telephone No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Teleprinter No.</td> </tr> </table>	State of Nationality JP	State of Residence JP	Telephone No.		Facsimile No.		Teleprinter No.	
State of Nationality JP	State of Residence JP								
Telephone No.									
Facsimile No.									
Teleprinter No.									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence									
Name and Address ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">State of Nationality GB</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">State of Residence GB</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Telephone No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Teleprinter No.</td> </tr> </table>	State of Nationality GB	State of Residence GB	Telephone No.		Facsimile No.		Teleprinter No.	
State of Nationality GB	State of Residence GB								
Telephone No.									
Facsimile No.									
Teleprinter No.									
3. Further observations, if necessary: 									
4. A copy of this notification has been sent to: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☒ the International Preliminary Examining Authority </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☐ the designated Offices concerned ☒ the elected Offices concerned ☐ other: </td> </tr> </table>		☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ the designated Offices concerned ☒ the elected Offices concerned ☐ other:						
☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ the designated Offices concerned ☒ the elected Offices concerned ☐ other:								
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mitsuyo IWAMOTO (Fax 338 9090) Telephone No. (41-22) 338 8723								

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

103
01

	USUARIO	RADICAD
PATENTE DE INVENCION	()	()
Modelo de Utilidad	()	()
Identificación	()	()
Declaración	()	()
Diligencia	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
Identificación	()	()
Declaración	()	()
Diligencia	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
Identificación	()	()
Declaración	()	()
Diligencia	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma R p bl

Fe l



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Rad cacion 04001313 00000000

Fecha (MM/AA) 2004-01-09 6:02:33

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DI ISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO

AS: 92.915

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 001313 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04001313 00000000

Folios: 182

Fecha (AMD): 2004-01-09 16:02:39

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL: 13-02-04

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA UK LIMITED

Dirección: 15 Stanhope Gate, Londres, W1K 1LN,
Inglaterra

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐NT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒NT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Akio Matsushita, Mizuho Oda, Yasuhiro Kawachi, Jun-ichi Chika

Dirección: c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube -
Shi Yamaguchi, 755-8633, JP; c/o Ube Laboratories, Ube Industries, Ltd, 1978,
-5, O-aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP; c/o Ube Laboratories, Ube
Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP; c/o Ube
Laboratories, Ube Industries, Ltd., 1978-5, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-
8633, Japón (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Japón (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/JP02/07129

Fecha 12-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/006439 A1

Fecha 23-01-2003

6 Título (54): PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE AMINOPYRIMIDINA

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/505

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

EN HOJA ANEXA

(32) Fecha

EN HOJA ANEXA

(31) Número de Solicitud

EN HOJA ANEXA

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Brigard & Castro
Abogados

103 ~~100~~
[Signature]
Apartado 3682

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

AS: 92.915

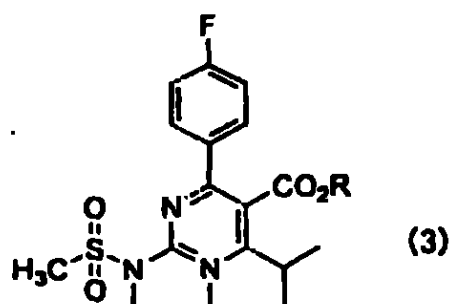
E-Mail: bricas@brigardycastro.com.co

PRIORIDADES REIVINDICADAS

PAIS DE ORIGEN	FECHA	NÚMERO DE SOLICITUD
JP	13-07-2001	2001-213417
JP	13-07-2001	2001-213418
JP	09-10-2001	2001-310900
JP	27-11-2001	2001-360339
JP	16-01-2002	2002-7015
JP	19-02-2002	2002-42076

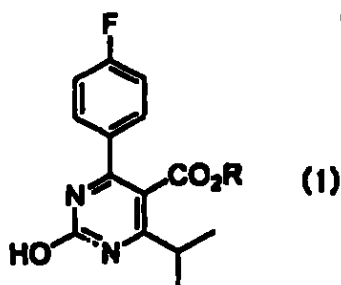
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de 2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidina que tiene la fórmula (3):



en la cual R es un grupo hidrocarbilo,
que comprende los pasos de:

hacer reaccionar un compuesto de hidroxipirimidina que tiene la fórmula (1):



en la cual R es idéntico al de más arriba,
con un halogenuro sulfonilo orgánico que tiene la fórmula (2)



en la cual R' es un grupo hidrocarbilo y X es un átomo de halógeno, o un anhídrido sulfónico orgánico que tiene la fórmula (2a):



en la cual R' significa lo mismo que antes, y

se hace reaccionar el producto de reacción resultante con N-metil-N-metanosulfonamida.



107
105

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ramiro Castro Duque
Apoderado
Astrazeneca UK limited

Oficio N° 01712

ASUNTO:	Radicación N°	04 001313
	Solicitud internacional	PCT/JP2002/07129
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALEX CARMONA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.